UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 95

CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR LA MYASTHENIE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

par

S. KERMAGORET

MEMBRES DU JURY

MM. GERAUD	*Président*
DARDENNE	*Assesseurs*
RASCOL	
GLEIZES	
GAYRAL	*Suppléant*

IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1963

KERMAGORET (Serge). —

Considérations physiopathogéniques et thérapeutiques sur la Myasthénie.

Toulouse, Imp. Cléder, 1963, in-8° (72 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse 1963, n° 95.)

KERMAGORET (Serge). —

Considérations physiopathogéniques et thérapeutiques sur la Myasthénie.

Toulouse, Imp. Cléder, 1963, in-8° (72 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse 1963, n° 95.)

KERMAGORET (Serge). —

Considérations physiopathogéniques et thérapeutiques sur la Myasthénie.

Toulouse, Imp. Cléder, 1963, in-8° (72 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse 1963, n° 95.)

KERMAGORET (Serge). —

Considérations physiopathogéniques et thérapeutiques sur la Myasthénie.

Toulouse, Imp. Cléder, 1963, in-8° (72 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse 1963, n° 95.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0067

CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR LA MYASTHENIE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 — N° 95

CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR LA MYASTHENIE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

par

S. KERMAGORET

MEMBRES DU JURY

MM. GERAUD	*Président*
DARDENNE RASCOL GLEIZES	*Assesseurs*
GAYRAL	*Suppléant*

IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LAZORTHES
1er Assesseur	BLANC
2me ASSESSEUR	SOREL
Doyens honoraires	GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOL

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MERIEL, GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du Cancer.	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL
Clinique médicale de la 1re Enfance	BARDIER
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM P.
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchem. et obstétrique sociale.	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE J.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-Radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine Légale et du Travail	PLANQUES
Médecine Sociale	N...
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE Y.
Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	LAPORTE J.
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Bactériologie	ENJALBERT (Mme)
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Médecine générale	MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Pathologie chirurgicale	LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie	PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIE J.
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	GEDEON
Electroradiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et embryologie	GUILHEM A.
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

AGREGES

	MM.
Médecine générale	RIBAUT, CALAZEL, RASCOL, LE TALLEC, RIBET
Chirurgie générale	ENJALBERT, FICAT, PASQUIER, SOUQUET, SARRAZIN, GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUIZ
Neurochirurgie	ESPAGNO J.
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO G.
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	DULUCQ-MATHOU (Mme)
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Matière Médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	ROQUES
Pharmacie	COUTURIER
Sciences Naturelles	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	BREUILLAUD
Sciences Physiques	PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	BROUSSY J.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	ROCHE
Secrétaire	BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur de clinique Neurologique et Psychiatrique

Médecin des Hôpitaux

Membre titulaire de la Société Française de Neurologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a confié ce travail.

Nous le remercions pour son enseignement et pour la bienveillante sympathie qu'il nous a portée.

Qu'il nous permette de lui présenter l'assurance de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur DARDENNE

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Notre passage dans votre service nous a permis d'apprécier tout à la fois l'enseignement que vous nous avez prodigué et votre profonde humanité.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur RASCOL

Professeur agrégé de Médecine générale

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur GLEIZES

Maître de conférence agrégé de Pathologie Expérimentale

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur GAYRAL

Professeur agrégé de Neurologie et de Psychiatrie

En hommages respectueux.

A Monsieur le MEDECIN GENERAL

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction *DESGENETTES*

A NOS MAITRES

DES FACULTES DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

DE TOULOUSE ET DE LYON

A NOS CHEFS

A NOS CAMARADES DE L'ECOLE

DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A NOS CAMARADES CIVILS

INTRODUCTION

La maladie d'Erb-Goldflam ou myasthénie bulbo-spinale est bien définie depuis la description d'Erb en 1878. L'asthénie musculaire aboutit à des paralysies transitoires de muscles isolés ou de groupes musculaires réalisant des tableaux très variés. Les muscles innervés par les nerfs crâniens sont le plus souvent atteints, mais les membres ne sont pas épargnés. Le muscle est incapable de se contracter, et c'est au niveau de la synapse neuromusculaire que se passe le phénomène pathologique puisqu'il n'y a ni lésion du névraxe, ni lésion du muscle ; il y a un bloc neuromusculaire. Le test pharmacodynamique à la prostigmine aide au diagnostic de cette maladie qui n'est pas aussi rare qu'on ne le pense généralement. En effet, l'injection intramusculaire de 1,5 milligramme de prostigmine amène, dans le cas de myasthénie, l'effacement transitoire mais complet ou quasi complet des troubles une demi-heure après l'injection. Il est nécessaire, parfois, pour obtenir ce résultat d'effectuer ce test avec 2 et même 3 milligrammes de prostigmine.

Cette maladie, bien connue sur le plan clinique, présente encore beaucoup de points obscurs : sa pathogénie, sa physiopathologie, son histologie, notamment.

D'autre part, au traitement classique par la prostigmine et les anticholinestérasiques, est venue s'ajouter, récemment,

la thérapeutique par les spirolactones. Ces produits, récemment introduits en thérapeutique dans le traitement des œdèmes cardiaques, cirrhotiques et néphrologiques, se sont montrés utiles dans le traitement de la myasthénie. Leur mode d'action, dans cette dernière maladie, est encore assez mal élucidé.

Ce sont donc ces différents points qui vont maintenant nous retenir.

Comme nous devrons, tout au long de ce travail, parler de la jonction neuromusculaire, nous étudierons d'abord l'histologie du muscle normal et celle du muscle myasthénique.

Ensuite, après un bref rappel de la physiologie de la transmission neuromusculaire, nous étudierons le mécanisme physiopathologique de la myasthénie. Nous terminerons ce chapitre en rappelant les hypothèses sur la pathogénie de la myasthénie, qui est actuellement non élucidée et mise un peu de côté au profit de l'étude du mécanisme physiopathologique.

Nous terminerons ce travail par l'étude du traitement de la myasthénie par l'Aldactone. Après avoir présenté quelques observations, nous envisagerons le mode d'action de ce produit dont l'intérêt thérapeutique est réel.

PLAN

— DONNEES HISTOLOGIQUES SUR LES LESIONS NEUROMUSCULAIRES AU COURS DE LA MYASTHENIE.

I. — *Technique de prélèvement des biopsies neuromusculaires.*

II. — *Méthodes de coloration.*

III. — *Les résultats.*

— PHYSIOPATHOGENIE DE LA MYASTHENIE.

§ 1 — *Rappel de la physiologie de la transmission neuromusculaire.*

§ 2 — *Physiopathologie du trouble myasthénique.*

I) Les anomalies enzymatiques :
— excès de cholinestérase,
— diminution de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine,
— défaut de synthèse de l'acétylcholine.

II) Les anomalies du métabolisme du potassium :
— rappel du métabolisme normal,
— le potassium dans la myasthénie.

§ 3 — *Hypothèses pathogéniques.*

§ 4 — *Conclusion.*

— LE TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE PAR LES SPIROLACTONES.

I. *Physiologie de l'aldostérone et des spirolactones.*

II. *Effets thérapeutiques des spirolactones.*

III. *Les observations.*

IV. *Analyse des résultats.*

V. *Mécanisme d'action des spirolactones.*

— CONCLUSION.

— BIBLIOGRAPHIE.

DONNEES HISTOLOGIQUES SUR LES LESIONS NEUROMUSCULAIRES AU COURS DE LA MYASTHENIE

L'histologie normale et pathologique des structures nerveuses intramusculaires n'est explorée que depuis peu. Ces investigations se heurtaient, en effet, à deux difficultés :

a) infidélité des méthodes d'imprégnation argentique appliquées au muscle ;

b) difficulté de repérage des éléments nerveux dans les prélèvements biopsiques effectués au hasard.

L'utilisation de méthodes nouvelles de coloration vitale et histochimiques et la localisation précise des zones d'innervation terminale dans les muscles biopsiés ont permis l'exploration de l'histopathologie de la jonction neuromusculaire. La microscopie électronique n'a fait que confirmer les résultats obtenus par les méthodes indiquées ci-dessus.

I. — TECHNIQUE DE PRELEVEMENT DES BIOPSIES NEUROMUSCULAIRES

Le repérage des territoires musculaires contenant des terminaisons nerveuses est assuré par la stimulation électrique du muscle à biopsier. En effet, la bande d'innervation terminale des faisceaux musculaires possède un seuil d'excitabilité plus bas que les régions dépourvues d'éléments nerveux. De cette propriété découle le protocole opératoire :

a) le point moteur du muscle qui est la zone d'excitabilité maximale du muscle est repéré sur la peau au moyen de l'électrode négative d'un stimulateur électronique ;

b) un nouveau repérage est fait à la surface du muscle dénudé à l'aide d'une petite électrode métallique sphérique connectée au pôle négatif du stimulateur. On utilise des chocs de 1 à 10 volts ayant une durée de 0,05 à 10 millisecondes. En promenant l'électrode sur la surface du muscle, on constate que sur les faisceaux musculaires sous-jacents au point moteur repéré sur la peau, il est possible de mettre en évidence une bande étroite, plus ou moins perpendiculaire à la direction des fibres, qui réagit à une faible intensité de courant, alors que les régions immédiatement voisines nécessitent une plus grande intensité pour se contracter et peuvent être totalement inexcitables pour des courants inférieurs à 10 volts.

C'est dans cette région très sensible à l'action du courant électrique que se trouvent les terminaisons nerveuses. C'est là que l'on fera la biopsie. On prélève plusieurs échantillons, un pour l'examen histologique normal, un autre destiné à la méthode histochimique, un autre en vue d'une étude au microscopique électronique, un dernier échantillon est excisé après avoir été coloré in vivo par le bleu de méthylène.

II. — METHODES DE COLORATION

Deux méthodes nous intéressent plus particulièrement.

A. Coloration vitale par le bleu de méthylène.

Le faisceau musculaire choisi est infiltré, in vivo, au moyen d'une solution stérile de bleu de méthylène dans du sérum physiologique, avec une fine aiguille à injection intradermique. Le faisceau coloré est excisé aux ciseaux fins au bout de 5 minutes. Après fixation selon des techniques spéciales, les fragments sont coupés à congélation.

Cette technique, adaptée de la méthode d'ERHLICH (1886), de coloration vitale par le bleu de méthylène, four-

nit une coloration très fine, régulière et complète des axones intramusculaires, des arborisations motrices et des terminaisons sensibles des fuseaux neuromusculaires et des organes musculo-tendineux.

B. **Méthode histochimique.**

L'échantillon fixé au formol est retiré de ce fixateur après 5 à 6 heures, lavé à l'eau distillée puis placé dans la solution d'incubation à 37° pendant 10 à 60 minutes. Il est ensuite lavé à l'eau distillée puis placé pendant 5 minutes dans une solution de sulfure d'ammonium à 5 % fraîchement préparée. Après lavage à l'eau distillée, il est étalé sur lames albuminisées et monté au baume.

Cette méthode, modification d'une technique histochimique de détection de la cholinestérase mise au point par Kœlle et Friedenwald (1949) met en évidence l'appareil sous neural de Couteaux, différenciation post-synaptique de la jonction neuromusculaire contenant une concentration très élevée de cholinestérase.

III. — LES RESULTATS

A. **Le muscle normal.**

La *plaque motrice*, siège du trouble myasthénique, comprend : une portion présynaptique : l'arborisation terminale, et une portion post-synaptique : l'appareil sous neural. Le diamètre des plaques motrices, chez l'homme, est compris entre 10 et 80 microns. Le diamètre moyen est de 32,2 microns. Les plaques motrices ne sont pas distribuées au hasard, mais sont rassemblées dans des bandes étroites équidistantes des zones d'insertion des fibres musculaires et dont la forme dépend de la texture des muscles.

L'appareil sous-neural, différenciation de la membrane sarcoplasmique en contact avec les dilatations axoplasmiques des branches de l'arborisation terminale, consiste en des dépressions en cupule. Dans ces dépressions appelées gouttières synaptiques, s'enchâssent les terminaisons axo-

niques, et c'est à leurs dépens que se produit un abondant plissement du sarcolemne qui est responsable de l'aspect strié de l'appareil sous-neural que l'on observe au microscope optique.

Les fibres nerveuses.

Les axones moteurs sont de calibre uniforme. Les bifurcations sont fréquemment observées sur les rameaux intramusculaires, mais elles se produisent rarement sur les axones terminaux au cours de leur trajet entre le faisceau nerveux et la plaque motrice. De telles bifurcations ne sont observées normalement que dans 1,5 à 10 % des axones terminaux.

Ces structures, observables au microscope électronique, mettent en évidence la discontinuité du tissu nerveux et du tissu musculaire.

B. **Muscle myasthénique.**

Les premières études nécropsiques du muscle myasthénique ne montrèrent aucune anomalie histologique importante. Depuis l'apparition des techniques de coloration vitale, des images d'atteinte de la plaque motrice ont été rapportées.

a) *Les lymphorrages.*

Buzzard, en 1905, décrit les lymphorrages comme des « amas de cellules indistingables des lymphocytes, infiltrant le tissu, de la même façon que les corpuscules du sang le font en cas d'hémorragies capillaires, et non associées, en règle, à des modifications évidentes des structures environnantes, inflammatoires ou autres ».

La fréquence de ces lymphorrages est variable et leur spécificité est discutable :

— on les trouve en dehors de la myasthénie. Buzzard lui-même, les avait rencontrés dans la sclérose latérale amyotrophique ;

— ils sont sans rapport avec le trouble musculaire puisqu'ils peuvent manquer dans les muscles très atteints et être nombreux dans les muscles indemnes. Ils existent, d'autre part, dans le tissu conjonctif, certains viscères (foie, cœur),

certaines glandes endocrines (surrénales, thyroïde, pancréas), et au niveau de la moelle, du bulbe, des ganglions spinaux.

Selon Dorothy Russel, ils seraient secondaires à l'atrophie d'une fibre musculaire. L'origine métastatique thymique, soulevée par Laquer et Weigert, est éliminée puisqu'on les trouve chez des gens à thymus normal, et chez ceux qui ont un thymoépithéliome, les métastases ne sauraient être formées que de cellules épithéliales et non de lymphocytes.

b) *Altérations du parenchyme musculaire.*

Elles ont été mises en valeur plus tardivement. Dorothy Russel distingue trois degrés d'altération :

— un type I avec nécroses musculaires, réaction cellulaire souvent polymorphe et parfois très marquée ;

— un type II avec atrophie marquée et progressive d'une fibre aboutissant à la constitution d'un lymphorrage ;

— un type III avec prolifération des noyaux musculaires et atrophie discrète des fibres.

En réalité, ces lésions sont surtout le fait du groupe particulier des myasthénies qui présentent des atrophies cliniquement évidentes. En dehors de ce cas, les lésions du parenchyme musculaire sont rares.

Enfin, quelle qu'en soit l'importance, aucune des lésions constatées ne porte la marque d'une quelconque spécificité.

c) *Altérations de la plaque motrice.*

Allongement des plaques.

La présence de plaques motrices allongées caractéristiques, dans la myasthénie, a été établie par plusieurs auteurs.

Cœrs, en 1962, trouve une proportion de plaques motrices allongées supérieure à 1 % (5 à 45 %) dans la plupart de ses cas de myasthénie, ainsi que chez d'autres malades dont les troubles cliniques ont pu être rattachés, a postériori, à la myasthénie. Or, seulement 6,8 % des sujets normaux présentent des terminaisons motrices allongées dont le pourcentage, d'ailleurs, reste inférieur à 1 %. Seuls trois cas, sans

manifestations myasthéniques, présentaient une proportion de plaques motrices allongées supérieure à 1 %, comme chez les sujets myasthéniques.

Modifications des arborisations terminales.

On constate une profusion de ramifications terminales et d'arborisations motrices dystrophiques, précédant souvent les manifestations cliniques de la maladie. Or, de nombreuses constatations biopsiques, permettent de considérer qu'une forte ramification collatérale est très suggestive d'une neuropathie, sauf dans le cas des affections musculaires où des phénomènes dégénératifs nécrotiques ou inflammatoires importants sont observés.

Ceci a conduit Mac Dermot à formuler l'hypothèse que cette préexistence d'anomalies nerveuses indique que le déficit de la transmission neuromusculaire caractérisant la myasthénie reconnaît une origine neurale.

Cependant, le déterminisme de cette malformation et sa signification restent à élucider, car même dans les myasthénies les plus sévères, ces modifications sont relativement peu fréquentes.

En conclusion, la démonstration d'anomalies de la zone de jonction a un intérêt évident dans la myasthénie :

— intérêt pratique, car elle permet parfois d'orienter le diagnostic anatomopathologique ;

— intérêt théorique surtout, car elle vient renforcer l'hypothèse, que nous étudierons plus loin, émise par Desmedt, d'une altération présynaptique.

Peut-être le microscope électronique permettra-t-il d'éclaircir ce problème. Blumber, Zachs, Bauer ont rapporté dans une observation des images de fragmentation de la membrane basale, susceptible, d'après eux, de pouvoir rendre compte du dysfonctionnement myasthénique.

PHYSIOPATHOGENIE DE LA MYASTHENIE

L'histologie nous a donc permis de localiser la genèse du trouble myasthénique au niveau de la jonction neuromusculaire. La découverte de l'influence de certaines substances pharmacologiques sur la fatigabilité musculaire, la meilleure connaissance de la physiologie neuromusculaire, l'amélioration des techniques expérimentales, ont permis une étude de plus en plus précise du mécanisme physiopathologique de la myasthénie, qui reste, cependant, encore discuté.

Après un rappel de la physiologie de la transmission neuromusculaire, nous étudierons les diverses hypothèses physiopathologiques qui ont été émises sur cette maladie; nous terminerons par un bref aperçu des idées pathogéniques.

§ 1. — RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE.

Nous étudierons d'abord les phénomènes qui se déroulent au niveau de la plaque motrice à l'état de repos, puis les modifications engendrées par l'arrivée de l'influx nerveux.

1. La plaque motrice à l'état de repos.

Au repos, la libération du médiateur chimique, dont nous reparlerons plus loin, se produit spontanément au niveau des

plaques motrices. La quantité de médiateur ainsi libérée est trop faible pour stimuler la fibre musculaire, mais suffisante pour déterminer la production de potentiels appelés « potentiels miniature de plaque motrice » que l'on peut enregistrer.

D'autre part, la membrane musculaire, comme toutes les membranes, présente normalement au repos une différence de potentiel entre ses deux faces. La surface interne est négative par rapport à l'externe. La valeur de cette différence de potentiel dépend des taux de potassium intra et extra-cellulaires selon l'équation de NERNST :

$$E = -61{,}5 \log \frac{Ki}{Ko}$$

Ki étant le taux du potassium intracellulaire, Ko celui du potassium extracellulaire.

Certains auteurs (R.J. JOHNS) ont pu à l'aide de microélectrodes mesurer expérimentalement les potentiels de membrane chez l'homme. Les chiffres ainsi obtenus concordent avec les chiffres théoriques donnés par la formule de NERNST.

Tels sont les deux points qu'il nous a paru bon de rappeler avant de passer à l'étude de la transmission neuromusculaire proprement dite.

II. La plaque motrice lors de l'arrivée de l'influx nerveux.

Lorsque l'influx nerveux arrive à la jonction neuromusculaire, il se produit toute une série de phénomènes qui conduisent à la dépolarisation de la membrane post-synaptique et à la contraction de la fibre musculaire. La transmission du potentiel d'action du nerf à la fibre musculaire à travers l'espace synaptique constitue le phénomène de la transmission neuromusculaire.

Diverses théories tentent d'expliquer ce phénomène.

A. *LA THEORIE ELECTRIQUE.*

L'influx nerveux libérerait aux extrémités nerveuses présynaptiques un courant ionique qui franchirait l'espace synaptique jusqu'à la membrane post-synaptique. Ainsi la charge

transférée du nerf au muscle pourrait produire la dépolarisation requise pour la contraction musculaire. Le courant ionique pourrait être formé d'ions inorganiques comme le potassium ou de molécules organiques chargées telles que l'acétylcholine.

De nombreuses études électriques de la jonction myoneurale, de même que certaines considérations théoriques faisant intervenir l'impédance du système membrane présynaptique-espace synaptique-membrane postsynaptique, permettent de rejeter cette hypothèse.

Actuellement tous les auteurs ne reconnaissent comme valable que la théorie du médiateur chimique que nous allons maintenant étudier.

B. *LA THEORIE DU MEDIATEUR CHIMIQUE.*

Ce médiateur, l'acétylcholine, n'est pas un simple transporteur de charges électriques. Sa fonction serait d'altérer temporairement la perméabilité de la membrane postsynaptique, déclenchant ainsi la libération de l'énergie potentielle stockée dans la fibre musculaire.

Les divers processus de la transmission neuromusculaire s'organisent alors selon le schéma suivant dû à José del Castillo :

— invasion des filaments terminaux de l'axone moteur par l'influx nerveux ou potentiel d'action ;

— la dépolarisation des terminaisons nerveuses produite par le potentiel d'action détermine la libération dans l'espace synaptique des molécules d'acétylcholine préalablement stockées dans l'axoplasme ;

— l'acétylcholine libérée diffuse à travers l'espace synaptique jusqu'à la membrane postsynaptique ;

— les molécules d'acétylcholine se déposent sur certaines zones particulières de la membrane postsynaptique appelées « récepteurs d'acétylcholine ». Ce phénomène est lié, semble-t-il, à la forme d'ester de l'acétylcholine ;

— la combinaison de l'acétylcholine et de ces récepteurs est suivie par un changement de structure de la membrane

postsynaptique qui détermine une augmentation de la perméabilité aux ions, notamment aux ions potassium et sodium ;

— un courant d'ions traverse alors la membrane postsynaptique, dont la direction et l'intensité dépendent seulement du gradient ionique et de la différence de potentiel à travers la membrane ;

— ce courant synaptique, en abandonnant la fibre musculaire, détermine une dépolarisation. Quand cette dépolarisation atteint le seuil d'excitation de la membrane musculaire, elle donne naissance à un potentiel d'action musculaire qui engendre une contraction ;

— l'état d'activité de la membrane postsynaptique, son état de perméabilité ionique augmentée, persistent, dans les circonstances physiologiques, aussi longtemps que la concentration en acétylcholine de l'espace synaptique est maintenue. Cette concentration subit, au début, une importante et soudaine augmentation due à la libération pratiquement instantanée du médiateur ; cette phase est suivie par une chute relativement lente. Le taux de diminution de la concentration d'acétylcholine est déterminé par l'action conjuguée des deux phénomènes suivants :

a) diffusion des molécules d'acétylcholine hors de l'espace synaptique ;

b) remaniement rapide de l'acétylcholine qui est hydrolysée par l'enzyme cholinestérase présent dans l'espace synaptique, en choline et acide acétique.

Nous voyons donc que la transmission neuromusculaire est un phénomène très complexe. Pour finir, nous dirons quelques mots de la synthèse, du stockage et du mécanisme de libération de l'acétylcholine.

On admet généralement que les terminaisons motrices contiennent d'importantes quantités d'acétylcholine sous forme de petites vésicules visibles en microscopie électronique. Elle semble être synthétisée par un enzyme particulier, la choline-acétylase, qui permet le transfert des groupements acétyl du CoA à la choline. La présence des substances sui-

vantes est donc nécessaire pour la synthèse de l'acétylcholine : choline-acétylase, choline libre, coenzyme A, et « acétate actif » nécessaire à la formation du coenzyme A. L'énergie chimique utilisée dans les processus de synthèse est fournie par l'A.T.P.

La choline est un constituant normal du liquide extracellulaire. Cependant des observations récentes suggèrent que les quantités de choline utilisables à l'intérieur de la cellule sont infimes. Il est donc probable qu'il existe un mécanisme de transport particulier, au niveau de la membrane présynaptique, qui permet le passage de la choline du liquide extracellulaire à l'axoplasme. C'est probablement ainsi que l'hémicholinium qui apparaît comme un inhibiteur de la synthèse de l'acétylcholine par les cellules nerveuses, doit agir en concurrençant la choline au niveau de son transporteur.

Par ailleurs, la choline-acétylase est fabriquée dans le corps cellulaire et ensuite se déplace le long de l'axone jusqu'aux terminaisons motrices périphériques où elle se déposerait au niveau des mitochondries.

La synthèse de l'acétylcholine doit se faire surtout aux extrémités nerveuses, mais aussi dans le péricaryon et lors de la migration de la choline-acétylase le long de l'axoplasme.

L'acétylcholine ainsi synthétisée est contenue dans les cellules nerveuses cholinergiques, non pas à l'état libre, mais associée à des éléments du cytoplasme, notamment les microsomes.

Quant au mécanisme de libération de l'acétylcholine, il est encore actuellement inconnu.

En conclusion, cet exposé des phénomènes de la transmission neuromusculaire montre l'importance de deux facteurs :

— l'acétylcholine,

— l'équilibre ionique du potassium et du sodium.

Toute modification quelconque apportée à ces deux éléments déterminera des troubles de la transmission neuromusculaire et de la contraction musculaire.

§ 2. — PHYSIOPATHOLOGIE DU TROUBLE MYASTHENIQUE.

Les premières études histologiques, en ne montrant aucune altération nerveuse ni musculaire spécifiques, firent envisager la myasthénie comme un trouble fonctionnel myoneural.

Actuellement, la myasthénie est considérée par tous comme un trouble de la jonction neuromusculaire et rentre dans le cadre des « blocs neuromusculaires ».

Voici un classement des différents blocs neuromusculaires donné par Grob et Richard J. Johns, in « Neuromuscular Disorders » :

1. Blocs par libération insuffisante d'acétylcholine aux terminaisons nerveuses : toxine botulinique.

2. Blocs par inhibition de l'action dépolarisante de l'acétylcholine sur la membrane postsynaptique :

a) sans changement du potentiel de repos de la membrane musculaire (bloc réversible par l'acétylcholine) : d-tubocurarine, myasthénie grave, acétylcholine ou choline chez le myasthénique ;

b) avec hyperpolarisation de la membrane musculaire (bloc non réversible par l'acétylcholine) : hypokaliémie.

3. Blocs par dépolarisation anormalement prolongée de la membrane musculaire :

— acétylcholine, choline, anticholinestérasiques, décaméthonium ou succinylcholine chez les non-myasthéniques ;

— hyperkaliémie.

Nous allons reprendre, maintenant, plus en détail, le bloc myasthénique. Nous étudierons d'abord les anomalies du circuit acétylcholine, comme il est classique de le faire dans toute étude physiopathologique de la myasthénie. Ensuite, nous nous étendrons plus longuement qu'il n'est habituel, sur l'étude du potassium dans la myasthénie. En effet, l'utilisation thérapeutique récente des spirolactones connues pour agir sur le métabolisme du potassium et du sodium,

chez le myasthénique, met bien en évidence l'importance de l'ion potassium dans cette maladie. Nous avons, d'ailleurs, au chapitre de physiologie, insisté sur le rôle de cet ion dans la transmission synaptique et la contraction musculaire.

I. **Anomalies enzymatiques.**

Le bloc myasthénique peut, a priori, relever de l'une des trois hypothèses suivantes (Passouant, 1954) :

1° Concentration excessive de cholinestérase, entraînant une hydrolyse accélérée de l'acétyl-choline libérée ;

2° Diminution de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétyl-choline, qui se trouve libérée en quantité normale à la synapse ;

3° Libération insuffisante d'acétyl-choline par les terminaisons nerveuses, le muscle étant de sensibilité normale au médiateur.

Les deux premières hypothèses font intervenir un défaut postsynaptique, la troisième un défaut présynaptique.

Etudions, maintenant, un peu plus en détail, ces différentes hypothèses.

PREMIERE HYPOTHESE : excès de cholinestérase.

L'interprétation du rôle joué par les cholinestérases, au cours de la myasthénie est basée sur les dosages de cholinestérase d'une part, et sur les effets thérapeutiques obtenus par les anticholinestérasiques d'autre part.

1° *Les dosages de cholinestérase :*

Notons d'abord l'existence de deux cholinestérases :

— 1 cholinestérase sérique ou pseudocholinestérase, n'hydrolisant que les esters de l'acétylcholine ;

— 1 cholinestérase vraie, responsable de l'hydrolyse du facteur chimique de l'influx nerveux, localisée dans le muscle, les globules rouges et le système nerveux, la seule qui nous intéresse.

Les dosages effectués dans les globules rouges et les

muscles striés chez des myasthéniques et des sujets normaux, ne montrent aucune différence significative du taux de cholinestérase. Enfin, la recherche de cholinestérase au niveau de la plaque motrice par une méthode histochimique dérivée de celle de Kœlle et Friedenwald (1940), ne montre aucune modification par rapport aux contrôles effectués chez des sujets normaux (Cœrs, Fardeau).

2° *Le mode d'action des drogues anticholinestérasiques :*

L'effet remarquable de la prostigmine fut d'abord rapporté à une action anticholinestérasique par hydrolyse active de la cholinestérase en excès. L'utilisation d'alkyl-phosphates qui inactivent irréversiblement la cholinestérase, devait montrer dans des études comparatives avec la prostigmine que l'action de celle-ci ne dépend que partiellement d'un effet anticholinestérasique, et qu'elle est liée à une action directe sur le muscle, probablement par un phénomène associé de dépolarisation (expériences de Harvey et coll.). Les anticholinestérasiques purs n'ont d'ailleurs qu'un effet relatif au cours de la myasthénie.

Ainsi donc, les dosages de cholinestérase et l'étude du mode d'action de la prostigmine, permettent de rejeter la première hypothèse.

DEUXIEME HYPOTHESE : diminution de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétyl-choline.

C'est l'hypothèse la plus communément admise. Le rôle joué « par la membrane postsynaptique paraît actuellement primordial dans le mécanisme physiopathologique de la contraction myasthénique » (Passouant, 1954).

Elle s'appuie sur la similitude des blocs myasthénique et curarique, cette curarisation du myasthénique étant due à un métabolite circulant curarisant encore hypothétique.

A. *Etude clinique :*

— La fatigue musculaire est semblable dans les deux cas ; les muscles les premiers atteints sont à innervation bul-

baire ; le myasthénique, d'autre part, est beaucoup plus sensible au curare que le sujet normal.

B. *Etude électrique :*

— L'analogie des réactions du muscle myasthénique et du muscle curarisé a été précisée par l'étude de la réaction musculaire à la stimulation du nerf moteur (nerf cubital) par deux chocs couplés.

— Dans les formes de myasthénie sévère, la deuxième réponse correspond à une contraction musculaire nettement diminuée. Par contre, dans les formes légères, ou en période de rémission, la deuxième réponse peut être plus voltée que la première. Une telle réponse de facilitation est comparable à celle décrite par Bremer (1929) sur le muscle curarisé de la grenouille. Cette phase de facilitation produite par le « choc conditionnant » s'observerait pour un intervalle optimum des deux chocs d'environ 2 millisecondes chez le mammifère et ne serait pas obtenue pour un intervalle plus long. Cette facilitation pourrait dépendre d'une sommation des potentiels synaptiques, ou d'une facilitation du deuxième potentiel synaptique (Bremer).

C. *Etude pharmacodynamique :*

Ce sont les propriétés anticurare de l'ésérine qui ont fait utiliser la prostigmine dans le traitement de la myasthénie. Par la suite, l'utilisation de certains pseudocurarisants de synthèse : décaméthonium, succinyl-choline, devait apporter de nouvelles précisions sur les blocs neuromusculaires.

Le décaméthonium, ammonium quaternaire, provoque chez le sujet normal un bloc neuromusculaire avec réduction de l'activité électromyographique de 80 %. Mais si son effet est bien comparable à celui du curare, il dépend d'un mécanisme tout autre. En effet, ce bloc, accompagné de fasciculations musculaires est accentué par les anticholinestérasiques : prostigmine, en particulier, ainsi que par le curare. Le bloc par le décaméthonium semble donc être un bloc par dépolarisation semblable à un bloc par excès d'acétylcholine.

Chez le myasthénique, le décaméthonium injecté à la

dose de 2,5 mg, provoque peu de modifications de la contraction et des potentiels d'action musculaires. A l'inverse du sujet normal, la prostigmine diminue, chez le myasthénique, le bloc neuromusculaire provoqué par le décaméthonium.

La réponse du muscle myasthénique aux ammoniums quaternaires (décaméthonium, mais aussi succinylcholine) traduit une meilleure tolérance de ce muscle par rapport au muscle normal, et l'on observe, dans un premier temps, une facilitation de la contraction suivie de paralysie secondaire. Une telle réaction est comparable à celle que produisent les ammoniums quaternaires sur le muscle curarisé.

D'autre part, la quinine qui aggrave la myasthénie, et dont l'action a été proposée comme test diagnostique, agirait par un effet curarisant : diminution de l'excitabilité musculaire avec diminution de la réponse du muscle à l'acétylcholine, diminution du potentiel de plaque motrice.

L'analogie du bloc curarique (lié à une diminution de la sensibilité du muscle à l'acétylcholine) a encore été démontrée par les expériences étudiant les réponses du muscle myasthénique à l'acétylcholine.

Les premiers résultats furent en faveur d'une hypersensibilité du muscle myasthénique à l'acétylcholine, une telle réponse étant rapportée à une énervation fonctionnelle du muscle par diminution de la libération d'acétylcholine aux extrémités nerveuses, et comparée à l'hypersensibilité à l'acétylcholine que présentent les muscles énervés par lésions nerveuses. Ces résultats avaient été obtenus avec des doses élevées d'acétylcholine.

L'effet obtenu par des doses progressives fut ensuite recherché : on ne trouva pas de différence entre le muscle myasthénique et le muscle normal.

Enfin, cette étude fut complétée par la recherche de la dose seuil d'acétylcholine qui provoque une contraction musculaire chez le myasthénique. Buchtal et Engbœk (1948-1951) montrent qu'il existe, chez le myasthénique, une diminution de sensibilité du muscle à l'acétylcholine : une con-

traction musculaire est obtenue, chez le sujet normal, pour une dose de 200 à 300 microgrammes, alors qu'une réponse comparable ne se produit, chez le myasthénique, qu'avec des doses de 400 à 800 microgrammes.

Ainsi, bien que les résultats soient divergents, et semblent dépendre des doses utilisées, le muscle myasthénique paraît avoir une sensibilité diminuée pour l'acétylcholine.

On admit alors, l'interprétation du bloc myasthénique dans le sens d'un bloc curarique par compétition de substrat. La fixation du médiateur acétylcholinique par les molécules protidiques de la membrane post-synaptique serait empêchée par un métabolite agissant de la même manière que le curare.

Ainsi fut lancée l'hypothèse d'un « métabolite curarisant ».

D. *Le métabolite curarisant :*

Un tel métabolite serait le chaînon intermédiaire entre l'anomalie de la contraction musculaire et les perturbations neuro-endocriniennes observées au cours de la myasthénie.

On envisagea, d'abord, l'existence d'un métabolite toxique, les syndromes myasthéniformes secondaires à des toxiques : gaz de combat, toxines alimentaires, ou secondaires à l'utilisation de tabac à chiquer de mauvaise qualité, vont à l'appui de cette interprétation.

Puis on invoqua une origine infectieuse, immunologique à ce métabolite. En fait, sa nature et son origine sont actuellement inconnues : origine musculaire ? neurale ?

Certains faits précis militent, malgré tout, en sa faveur. Nous allons les passer en revue.

1° Le phénomène de Walker (1938).

Des contractions musculaires localisées à un territoire déterminé (muscles de l'avant-bras) provoquent, dans un premier temps, une réaction de fatigue myasthénique à distance (muscles oculaires) et, par la suite, une faiblesse généralisée. Ces effets secondaires ne se produisent pas lorsqu'un garrot est appliqué sur le bras ; par contre, dès que la circulation est rétablie, les troubles secondaires réapparaissent immé-

diatement. Une telle réaction est en faveur de l'existence d'une substance toxique d'origine musculaire qui est libérée dans le sang lors de la contraction du muscle myasthénique.

2° La myasthénie des nouveau-nés issus de mères myasthéniques.

La myasthénie apparaît dès le deuxième ou troisième jour après la naissance et disparaît au bout de deux à trois semaines. Ce type de myasthénie qui réagit bien à la prostigmine, est rapporté à une substance de type curarisant d'origine maternelle qui traverse le placenta. Cette substance serait détruite en deux ou trois semaines, et les signes myasthéniques disparaîtraient alors complètement.

3° Les effets du sérum de myasthénique.

La stimulation du nerf de préparation neuromusculaire, en contact avec du sérum de myasthénique, entraîne des contractions très diminuées alors qu'il ne se produit aucun effet avec du sérum normal. De plus, le sérum de myasthénique, prélevé après injection de prostigmine, ne donne plus cette réaction d'épuisement musculaire.

L'effet asthéniant du sérum de myasthénique a été vérifié par des injections au cobaye et à l'homme normal chez lesquels on a noté une diminution de l'effort musculaire.

Ces résultats sont en faveur de l'existence d'un facteur de type curarisant dans le sérum de myasthénique. Ce facteur serait sensible au froid et aurait été retrouvé dans les extraits alcoolisés de sérum qui provoquent la paralysie de la préparation nerf phrénique-diaphragme chez le rat.

Ces constatations sont intéressantes, mais elles sont controversées car de nombreux auteurs n'ont pas trouvé ce facteur circulant de type curarisant malgré des conditions d'expérimentation analogues.

Des arguments ont même été avancés pour faire de la choline libérée par hydrolyse de l'acétylcholine, la substance bloquante : injectée par voie intra-artérielle, elle aggrave effectivement le trouble myasthénique, comme l'acétylcholine d'ailleurs. Les différences de doses observées entre choline et

acétylcholine pour obtenir le même effet peuvent être dues à des différences de diffusibilité dans l'espace synaptique. Une telle accumulation de choline, après stimulation nerveuse, pourrait être interprétée comme une faillite du système de resynthèse de l'acétylcholine par la choline-acétylase.

TROISIEME HYPOTHESE : défaut de synthèse de l'acétylcholine.

Desmedt, fin 1959, réintroduit l'idée envisagée par Torda et Wolf en 1943, d'un défaut de synthèse de l'acétylcholine responsable du trouble myasthénique. Ces auteurs, mirent en évidence que le sérum de myasthénique ralentissait in vitro la synthèse de l'acétylcholine par rapport au sérum de sujets normaux pris comme contrôles. Ce ralentissement de synthèse serait en faveur d'une modification semblable au niveau de la synapse.

La prostigmine en inhibant la cholinestérase et en limitant l'hydrolyse de l'acétylcholine, permettrait le maintien, malgré l'insuffisance de production, d'un taux suffisant d'acétylcholine à la contraction effective du muscle.

Desmedt observe que en dépit de certaines similitudes, il existe des différences essentielles entre le bloc curarique et le bloc myasthénique. Ainsi, après une brève faradisation ou une contraction volontaire maximale de quelques secondes, on observe :

— dans le cas de curarisation partielle, le phénomène classique de facilitation de postactivation qui se dissipe en quatre minutes ; après quoi, le bloc musculaire curarique se réinstalle au même niveau qu'avant la tétanisation. Par contre, chez le myasthénique, cette facilitation de postactivation est fugace et fait place à une phase d'épuisement post-tétanique avec aggravation considérable du bloc neuromusculaire qui régresse en 20 minutes. Cet épuisement posttétanique ne peut être considéré comme le phénomène res-

ponsable de la fatigabilité pathologique myasthénique réversible par le repos.

Ceci a conduit Desmedt à proposer l'hypothèse que le bloc myasthénique résulte d'une lésion neuro-chimique entravant la synthèse de l'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses motrices et retardant la reconstitution des réserves en médiateur lorsqu'elles ont été épuisées au cours d'une période de fonctionnement neuromusculaire plus intense. Ceci expliquerait la pseudoparalysie après effort musculaire.

Cette hypothèse est renforcée par la réaction identique provoquée chez l'animal par action de l'hémicholinium qui possède la propriété d'inhiber la synthèse de l'acétylcholine par le tissu nerveux.

La lésion neurochimique envisagée pourrait avoir plusieurs causes :

— soit une substance circulante dans le sang des myasthéniques qui agirait comme inhibiteur de la synthèse de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Ce serait là, une hypothèse humorale plus acceptable que celle du « métabolite circulant curarisant » puisque les blocs myasthéniques et curariques sont, en certains points, différents. Cette hypothèse présente une lacune importante, du fait de la localisation des troubles myasthéniques aux seuls muscles striés. En effet, un tel défaut de synthèse par « métabolite inhibiteur circulant » devrait s'observer aussi bien au niveau de tous les nerfs cholinergiques, et en particulier aux synapses préganglionnaires ; or les manifestations végétatives sont très rares au cours de la myasthénie.

— soit une anomalie siégeant dans le neurone moteur de la corne antérieure de la moelle. En effet, la synthèse des protéines et de l'enzyme choline-acétylase ne peut se faire qu'au voisinage du noyau cellulaire. De plus, les constituants synthétisés par le soma neuronique sont ensuite transportés et distribués sur toute l'étendue de l'axone jusqu'à sa terminaison : il en est ainsi notamment de la choline-acétylase. On peut supposer qu'une altération de nature biochimique per-

turbant certaines synthèses dans le neurone moteur pourrait entraver le métabolisme de l'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses motrices, et par conséquent rendre compte des phénomènes de fatigue ainsi que de l'épuisement post-tétanique.

Le concept de la myasthénie comme maladie metabolique du motoneurone s'accorderait assez bien avec la mise en évidence récente, sur les biopsies neuromusculaires d'une dysplasie particulière de l'arborisation nerveuse terminale chez les myasthéniques. Enfin, cette hypothèse permettrait d'expliquer plus facilement, par l'atteinte différentielle de divers groupes de neurones moteurs bulbospinaux, le fait clinique d'une distribution variable et souvent limitée des symptômes myasthéniques dans la musculature striée.

En 1961, Dahlback obtient des résultats qui vont dans le même sens que ceux de Desmedt. Sur muscle intercostal humain prélevé par biopsie chez des myasthéniques, il étudie les plaques terminales par électrodes intracellulaires. Le potentiel de repos était normal et compris entre 70 et 90 millivolts; l'amplitude des potentiels-miniatures, la sensibilité à l'acétylcholine étaient normales. Il conclut :

« L'enregistrement des potentiels-miniatures de plaque motrice dont l'amplitude et la durée ont été normales montre que la chimiosensibilité des récepteurs des plaques motrices est normale... La rareté et l'absence de toute augmentation de fréquence en réponse à l'élévation de la concentration de l'ion K^+ dans le bain montre que, dans la myasthénie, il existe un déficit préjonctionnel affectant la formation ou la libération du médiateur ».

En conclusion, des trois hypothèses évoquées par Passouant pour expliquer le bloc myasthénique, on peut retenir ceci :

— la première hypothèse, à savoir l'excès de cholinestérase, peut être rejetée puisque les dosages de cholinestérase

se sont montrés normaux et que les anticholinestérasiques purs ont peu d'action dans la myasthénie ;

— la deuxième hypothèse, à savoir : la diminution de sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine, à laquelle se ralliaient jusqu'ici, presque tous les auteurs, s'appuye sur la similitude des blocs myasthénique et curarique. La curarisation du myasthénique serait due à un métabolite curarisant encore hypothétique, mais que certains faits expérimentaux et cliniques rendent vraisemblable ;

— la troisième hypothèse, à savoir : le défaut de synthèse de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses, soutenue par Desmedt, semble prendre une place de plus en plus grande depuis que l'histologie a montré, au niveau de la jonction neuromusculaire du myasthénique, des lésions que l'on peut rapporter à une atteinte du motoneurone.

En définitive, le trouble myasthénique est-il préjonctionnel ou postjonctionnel ? Il est impossible actuellement de prendre parti, mais les travaux en cours permettront vraisemblablement de trancher le débat.

II. Anomalies du métabolisme du potassium.

1° *METABOLISME NORMAL.*

Le potassium est apporté à l'organisme par l'alimentation à la dose quotidienne de 3 à 4 grammes. Ces apports suffisent largement aux besoins. Il n'existe pratiquement pas de syndrome de déficit potassique par carence alimentaire. L'absorption digestive est quasi-complète dans l'intestin, les selles ne contenant que 10 % de la quantité ingérée.

Du tube digestif, le potassium va passer dans les espaces extracellulaires et cellulaires où sa répartition est très inégale : 2 % seulement de cet ion sont extra-cellulaires, c'est dire que le potassium est par excellence l'ion intra-cellulaire. On le retrouve en concentration élevée dans certaines cellules : hématies, fibres nerveuses, muscles, foie.

A l'intérieur de la cellule, le potassium se trouve sous plusieurs formes : l'une libre, échangeable ; l'autre liée aux

protéines, phosphates, sulfates et surtout aux glucides intracellulaires. C'est dire la diversité des métabolismes auxquels le potassium sera associé et les conséquences physiopathologiques qui pourront en résulter.

Dans le plasma, la concentration est de l'ordre de 4,5 milli-équivalents par litre, et le potassium y est sous forme ionisée.

Entre ces deux secteurs, et contrairement aux anciennes théories, des échanges peuvent se produire. Plusieurs théories tentent de l'expliquer :

— THÉORIE DE CONWAY-USSING OU DE HODGKIN :

La membrane n'oppose aucune barrière au passage du potassium et du sodium, mais celui-ci est rejeté en permanence au dehors de la cellule par un processus métabolique actif : « la pompe à sodium ». Les ions potassium pénètrent alors dans la cellule pour maintenir l'équilibre osmotique.

— THÉORIE DE LING :

Les cations se trouvent dans la cellule sous forme de complexes spéciaux liés aux phospho-protéines. Or le complexe du potassium serait plus stable que celui du sodium, ce qui entraîne une fixation plus grande du potassium dans la cellule.

Ces deux théories rattachent donc le passage des cations au métabolisme énergétique. L'entrée du potassium va se faire en relation avec l'anabolisme cellulaire, que ce soit la formation de protides ou celle de glycogène, dont la synthèse n'est possible à partir du glucose qu'en présence de potassium. L'administration d'insuline et de glucose à un sujet détermine une glycogénèse et une entrée du potassium dans la cellule.

L'excrétion est en quasi totalité le fait du rein, au niveau du tube distal, sous la dépendance de facteurs hormonaux, en particulier l'aldostérone. Les selles et la sueur ne représentent qu'une quantité minime du potassium éliminé.

Les mouvements ioniques transmembranaires sont aussi sous la dépendance d'hormones cortico-surrénales. Le fait

semble démontré pour la DOCA (Klepping, Cier). Mais la DOCA n'est qu'un métabolite, l'hormone étant l'aldostérone.

2° *LE POTASSIUM DANS LA MYASTHENIE.*

Les perturbations ioniques ne constituent certainement pas la seule cause du trouble myasthénique, mais l'intervention du potassium dans le mécanisme physiopathologique de cette maladie est suggérée par les quelques faits suivants :

a) La déficience en potassium provoque une faiblesse musculaire comparable à la myasthénie et joue un rôle important dans la paralysie périodique ou maladie de Westphal. Cette faiblesse prédomine toutefois sur les muscles du tronc, des membres et touche plus rarement les muscles d'innervation crânienne, comme on le voit dans la myasthénie. D'autre part, les modifications électrocardiographiques si communes dans l'hypokaliémie sont rares au cours de la myasthénie.

b) L'injection intra-artérielle de potassium provoque sur le muscle curarisé une augmentation de potentiel de plaque motrice et restaure la conduction neuromusculaire. Or, nous avons vu les analogies des blocs curarique et myasthénique.

c) Surtout le potassium peut améliorer la fatigue myasthénique. Ainsi en 1934, Feldberg et Vartiainen ayant observé que le chlorure de potassium potentialise l'action de l'acétylcholine, Laurent et Walther améliorèrent des myasthéniques par l'administration de fortes doses de chlorure de potassium per os (10 à 12 grammes).

Ces faits suggèrent, dans la myasthénie, des troubles du taux ou de la répartition cellulaire de l'ion potassium, d'autant plus qu'en 1961, Gottlieb et Laurent, essayant, chez ces malades, les spirolactones dont on connaît l'action sur le métabolisme du potassium et du sodium, enregistrèrent de brillants résultats.

Peut-être, pourrions-nous tenter maintenant, un rapprochement avec la paralysie périodique. D'après Grob et Johns l'événement initial, durant l'attaque de paralysie périodique est une fixation anormale de potassium dans le muscle. Cette

fixation est induite par l'ingestion d'hydrates de carbone et par le repos. Elle est suivie d'une diminution de la réactivité du muscle à l'action dépolarisante de l'acétylcholine. L'administration, à ce moment, de chlorure de potassium, en déterminant un retour de la concentration du potassium extracellulaire vers la normale, rétablit le gradient potassique intra-extra-cellulaire physiologique, ce qui est suivi du rétablissement d'une réactivité normale de la membrane musculaire à l'acétylcholine. Le retour d'une contractilité normale amène une expulsion de potassium hors de la cellule.

D'après l'observation de Cummings et Lœwenthal, qui ont noté une augmentation du taux du potassium dans le muscle myasthénique, le mécanisme physiopathologique de la myasthénie pourrait, par analogie, être envisagé de la façon suivante : l'anomalie du circuit acétylcholine entraîne une paralysie du muscle qui est suivie d'une augmentation du potassium intracellulaire, ce qui diminue encore la sensibilité de la membrane post-synaptique à l'action de l'acétylcholine, en modifiant sa polarisation. La paralysie myasthénique aurait, alors, une double cause : trouble du circuit acétylcholine aggravé par un trouble de la répartition potassique. L'administration de potassium, en rétablissant le gradient potassique intra-extracellulaire physiologique, serait suivie du retour à la normale de la sensibilité de la membrane musculaire à l'acétylcholine. Ceci expliquerait l'amélioration des myasthéniques par le chlorure de potassium qui supprimerait, en corrigeant le trouble potassique, un des facteurs causals de la paralysie myasthénique. De même, les spirolactones agissant au niveau des membranes cellulaires pourraient rétablir le gradient potassique normal et sensibiliser ainsi la membrane post-synaptique à l'action de l'acétylcholine.

Mais tout ceci n'est qu'hypothèse, et en conclusion nous pourrons retenir, cependant, l'importance des perturbations ioniques potassiques dans le mécanisme physiopathologique de la myasthénie.

§ 3. — HYPOTHESES PATHOGENIQUES.

L'intervention des glandes endocrines, du système nerveux, de troubles métaboliques divers, a, tour à tour, été invoquée comme étiologie de la myasthénie. Bien que nous soyons toujours dans l'ignorance complète de la pathogénie de la myasthénie, diverses constatations cliniques, anatomiques, thérapeutiques ont permis d'isoler une série de manifestations qui paraissent jouer un rôle dans le déterminisme de cette affection. Nous les étudierons rapidement : les unes concernent une modification du thymus, les autres des perturbations neuro-endocriniennes complexes avec intervention du sinus carotidien.

1. Rôle du thymus.

L'intervention du thymus au cours de la myasthénie est basée sur les faits suivants :

a) L'existence fréquente d'une hypertrophie ou d'une tumeur du thymus. En fait, les tumeurs sont beaucoup plus rares que ne l'admettent les classiques, mais les thymus, même ceux de dimension normale, présentent dans une proportion de cas importante des modifications histologiques.

b) L'action thérapeutique de la thymectomie, de la radiothérapie ou, plus récemment, de la cobaltothérapie thymique qui est, dans certains cas, remarquable.

Mais l'imprécision de sa physiologie n'a pas permis d'expliquer le mode d'action du thymus : hormone ? substance curarisante ?

Aussi, l'hypertrophie thymique qui est de constatation banale lors de divers désordres endocriniens, et notamment lors de l'hypofonctionnement des glandes surrénales et génitales, est-elle considérée par certains comme l'image réactionnelle d'une perturbation complexe.

2. Rôle des glandes surrénales et du sinus carotidien.

Les surrénales jouent un rôle important au cours de la fatigue normale. L'insuffisance surrénale se traduit par une

asthénie musculaire importante, mais qui, n'étant pas sensible à la prostigmine, ne paraît pas due à un trouble de la transmission neuromusculaire.

Les relations des surrénales et du thymus sont par contre précises. L'hypertrophie du thymus est manifeste au cours des insuffisances surrénaliennes, ainsi que chez les animaux surrénalectomisés.

Les extraits cortico-surrénaux, la désoxycorticostérone et la cortisone ont une action sur la myasthénie qui peut correspondre soit à une amélioration, soit à une aggravation.

Le rôle des surrénales reste très imprécis, aussi a-t-on envisagé une action indirecte de ces glandes, soit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, soit par l'intermédiaire du sinus carotidien. En effet :

a) des lésions précises des ganglions sympathiques ont été observées au cours de la myasthénie (Alajouanine, Hornet et Morax, 1937) ;

b) Le sinus carotidien, en plus de son action régulatrice sur l'adrénalino-sécrétion, paraît avoir une action sur la musculature striée. L'excitation du sinus carotidien par distension chez le chien, provoque un relâchement musculaire et une attitude analogue à celle du sommeil. Il y a modification de l'activité électrique corticale avec apparition d'ondes lentes de grande amplitude. A l'inverse, l'infiltration péricarotidienne de novocaïne met en évidence une réaction d'éveil avec effet sthénique musculaire.

Les afférences sino-carotidiennes ne concernent pas seulement les centres vasomoteurs et adrénalino-sécréteurs, mais aussi le système réticulaire activateur de Moruzzi et Magoun et les formations réticulées facilitatrices et inhibitrices de la motricité spinale. De là vient la possibilité d'incitations à point de départ sinusal régularisant l'activité musculaire somatique.

Les succès thérapeutiques obtenus, parfois, par Thévenard et Léger par énervation sinu-carotidienne ont montré le rôle que peut jouer cette formation dans le méca-

nisme physiopathologique de la myasthénie, bien que son mode d'action reste encore hypothétique.

3. **Le rôle des autres glandes endocrines** que de multiples théories actuellement dépassées ont mis en vedette, semble nul.

En conclusion, nous voyons qu'il reste peu de chose à retenir des multiples théories pathogéniques de la myasthénie. On tend, d'ailleurs, actuellement à étudier surtout le mécanisme physiopathologique et à mettre au premier plan les perturbations du métabolisme chimique de la contraction musculaire et de la transmission neuromusculaire.

§ 4. — CONCLUSION.

Le rôle des modifications ioniques dues à des troubles de la perméabilité des membranes cellulaires, avait, jusqu'à ces derniers temps, été considéré comme secondaire dans la physiopathologie du trouble myasthénique. L'accent était surtout mis sur les modifications de l'acétylcholine. Le trouble du « circuit acétylcholine » est pour certains pré-synaptique, résidant en un déficit de la sécrétion d'acétylcholine aux terminaisons nerveuses, pour d'autres, les classiques, le trouble est post-synaptique et consiste en une diminution de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine. Quoi qu'il en soit, l'apparition, dans l'arsenal thérapeutique antimyasthénique des spirolactones, connus pour agir sur le métabolisme du potassium, a reposé le problème du rôle d'éventuelles perturbations ioniques dans la myasthénie, ce qui explique l'intérêt des dosages et des études biologiques chez ces malades. Ce problème n'est pas encore résolu, les dosages sanguins reflètent mal la réalité. Peut-être, la pratique des bilans métaboliques et des dosages potassiques intracellulaires permettra-t-elle de déterminer quelle est la participation des troubles ioniques dans le mécanisme physiopathologique de la myasthénie.

LE TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE PAR LES SPIROLACTONES

Le traitement de la myasthénie est difficile à établir pour plusieurs raisons : la fatigue myasthénique, déjà variable au cours de la journée, sous l'effet du repos, de l'effort musculaire, d'un choc émotif, est fortement influencée par les oscillations évolutives de la maladie. La réaction du malade est donc imprévisible. L'intolérance à certains médicaments, l'absence de tests biologiques permettant de suivre les effets de la thérapeutique, rendent difficile l'ajustement du traitement. C'est le malade lui-même qui devra modifier l'horaire et l'importance des doses afin d'arriver à un meilleur contrôle de la fatigue durant la journée avec le minimum de signes d'intolérance.

Nous n'étudierons ici que le traitement par les spirolactones, produits nouveaux au sujet desquels nous rapporterons quelques observations.

Les anticholinestérasiques ont été les premiers utilisés. La prostigmine prônée par Mary Walker en 1935, a été complétée par des produits nouveaux : mestinon, mytelase, tensilon, nivaline.

Les sels de potassium, et plus particulièrement le chlorure et le citrate furent utilisés en 1935 par Laurent et Walther en raison du rôle physiologique du potassium dans la transmission neuromusculaire. Les doses administrées, de 10 à 25 grammes par jour per os, ne sont pas toujours bien

supportées et des incidents digestifs et hépatiques peuvent se produire ; ils peuvent être partiellement évités par l'absorption de la drogue dans du lait.

C'est cette action qui a amené, en 1961, Gottlieb et Laurent à essayer dans la myasthénie les spirolactones que nous allons maintenant étudier.

Nous suivrons le plan suivant :

I. — Physiologie de l'aldostérone et des spirolactones.
II. — Effets thérapeutiques des spirolactones.
III. — Les observations.
IV. — Analyse des résultats.
V. — Mécanisme d'action des spirolactones.

I. — PHYSIOLOGIE DE L'ALDOSTERONE ET DES SPIROLACTONES.

1. Généralités.

Les spirolactones ont été récemment introduites en thérapeutique, notamment dans le traitement des œdèmes cirrhotiques, cardiaques, néphrotiques. Depuis 1961 on les utilise dans le traitement de la myasthénie à la suite de l'observation princeps de Gottlieb et Laurent.

Le seul produit utilisé actuellement est la spironolactone commercialisée par les laboratoires Byla sous le nom d'ALDACTONE. Les comprimés sont dosés à 100 milligrammes de produit actif. Il existe une forme micronisée théoriquement deux fois plus active.

L'aldactone, produit anti-aldostérone, agit sur le métabolisme du K et du Na. C'est ce que nous allons maintenant étudier.

2. Physiologie de l'aldostérone.

L'aldostérone découverte en 1954 est une hormone secrétée par la corticosurrénale, qui favorise la réabsorption du sodium et augmente l'excrétion du potassium et des ions

hydrogène. Elle agit principalement au niveau du néphron distal.

La sécrétion de l'aldostérone est fonction du volume intravasculaire. Chaque fois que survient une diminution de ce volume intravasculaire par saignée, déshydratation, l'aldostérone augmente. Au contraire elle s'abaisse dans les expansions du volume intravasculaire par transfusions sanguines ou infusions de plasma par exemple.

Barrter, le premier, démontra que des variations du débit sanguin et probablement aussi de la pression dans l'artère carotide primitive donnaient naissance à des afférences nerveuses qui modifiaient la sécrétion d'aldostérone. Dans les centres nerveux, ces afférences libèrent un médiateur chimique, isolé par Farell, la glomérulotrophine qui exerce son action sur la zone glomérulaire de la surrénale. Il est probable que les afférences nerveuses passent par le corpuscule carotidien.

Signalons qu'au niveau du rein est élaboré un facteur agissant sur la sécrétion d'aldostérone.

Dans les expériences de Muller une diminution du débit de l'artère rénale provoque une augmentation de la teneur en aldostérone de la veine surrénale. Davis, chez des animaux décérébrés et hypophysectomisés, a montré que la saignée élève toujours les valeurs de l'aldostérone, mais qu'après néphrectomie bilatérale la saignée n'influence plus la sécrétion d'aldostérone. Enfin, la rénine élaborée dans l'ischémie rénale, par les formations juxtaglomérulaires, permet la libération d'angiotensine qui constitue un stimulant électif de la sécrétion de l'aldostérone (Veyrat et Mach).

L'aldostérone n'est éliminée, dans les conditions normales, qu'à l'état de traces inférieures à 10 microgrammes par 24 heures.

3. Mode d'action des spirolactones.

Le mode d'action exact des spirolactones n'est pas connu, mais de nombreux arguments plaident en faveur d'une inhi-

bition périphérique de l'aldostérone au niveau des organes effecteurs. En effet :

a) Les spirolactones sont totalement inactives en l'absence d'hormones minéralocorticoïdes ; elles n'exercent aucune action chez l'animal surrénalectomisé (Kagawa, Liddle) ;

b) Les spirolactones peuvent en revanche, contrebalancer l'action de l'aldostérone administrée à des animaux surrénalectomisés pour autant que la dose de spirolactone soit nettement supérieure à celle de l'aldostérone administrée. Le rapport spirolactone/aldostérone doit être de 1000 à 100 ;

c) L'excrétion urinaire de l'aldostérone ne diminue pas sous un traitement par spirolactone, comme c'est le cas lors de l'administration d'un adrénostatique (métopyrone associée à la dexaméthasone), mais tend même souvent à augmenter. Dans les états cliniques d'hyperaldostéronisme : syndrome de Conn, œdèmes idiopathiques, la symptomatologie du syndrome peut être momentanément supprimée par l'administration d'une spirolactone, sans réduire l'élimination urinaire de l'aldostérone.

4. **Lieu d'action des spirolactones.**

On a démontré que les spirolactones manifestent leur action partout où agit l'aldostérone : tubules rénaux, glandes salivaires, glandes sudoripares, et probablement intestin.

a) *Au niveau du rein* les expériences de diurèse interrompue (Wilde et collaborateurs) démontrent que les spirolactones produisent chez l'animal intact malgré la présence d'aldostérone, des modifications de la composition des urines identiques à celles observées sur l'animal surrénalectomisé : la réabsorption tubulaire du Na et l'excrétion du K, de l'hydrogène et de l'ammonium sont l'une et l'autre diminuées dans les échantillons d'urines provenant du néphron distal.

b) *En dehors du rein :*

— au niveau des glandes sudoripares : Siegentaler, en 1962, montre que, chez un sujet normal, déplété en sodium par la mise au régime sans sel strict et par l'administration

d'un diurétique, l'hypersécrétion consécutive d'aldostérone réduit l'élimination du Na dans les urines et dans la sueur. Si l'on répète la même expérience, mais sous spirolactone, chez le même sujet, le taux du Na demeure élevé dans l'urine et dans la sueur. L'hyperaldostéronisme présent (233 microgrammes/jour) ne peut pas manifester son action en présence de spirolactone.

— Richard et collaborateurs, signalent une élévation du rapport Na/K dans la salive de sujets traités par l'aldactone.

— Post, Liddle, Newman, étudiant les mouvements du potassium et du sodium à travers les membranes des érythrocytes, montrent que les spirolactones agissent à ce niveau comme antagonistes de l'aldostérone. Cependant, ces résultats ont été peu significatifs, et permettent à certains auteurs de dire : « l'aldostérone ne participe pas ou ne participe que d'une façon accessoire aux transports actifs de Na et de K qui se font à travers les membranes cellulaires » (J.F. Cier). Cet auteur considérant l'action antialdostérone par antagonisme compétitif bien connue au niveau du rein, admet que ces effets devraient être logiquement ubiquitaires et se manifester au niveau de toutes les cellules dans la mesure où l'aldostérone participe aux transferts actifs du Na et du K à travers les membranes cellulaires. La technique décrite par Cier permet chez le rat, de déterminer le taux de K et de Na des secteurs intra et extra-cellulaires. Il traite donc des animaux avec la spirolactone pendant 20 jours. On sacrifie alors les animaux et on détermine pour chacun d'entre eux le volume des liquides extracellulaires et la teneur en Na et K des compartiments intra et extracellulaires. Or ces dosages n'ont rien montré de significatif, ce qui explique l'attitude de Cier.

— D'autres auteurs étudient l'action antagoniste de la spirolactone sur les actions provoquées par administration de D.O.C. chez le rat et reconnaissant le point d'impact extrarénal de la D.O.C. au niveau des échanges transmembranaires, concluent : « la spirolactone doit posséder une action antagoniste vis-à-vis de la D.O.C., non seulement au niveau du

rein, comme l'ont bien montré Cella et Kagawa, mais aussi au niveau de son point d'impact extrarénal » (Klepping et collaborateurs).

Donc, en conclusion, la spirolactone, antialdostérone, agirait non seulement au niveau du rein, ce qui est bien démontré et admis par tous, mais aussi peut-être au niveau des membranes cellulaires, où elle interviendrait dans les échanges ioniques transmembranaires et les mouvements du K.

II. — EFFETS THERAPEUTIQUES DES SPIROLACTONES.

Elles ont d'abord été utilisées chez les cirrhotiques ascitiques, les cardiaques œdémateux, les néphrotiques.

— *chez les cirrhotiques ascitiques*, on note :

— une diurèse sodée importante apparaissant dans les 24 premières heures suivant la prise du médicament ;

— une élimination de chlore suivant parallèlement et fidèlement celle du sodium ;

— une excrétion du K très variable : sans changements, augmentée ou diminuée ;

— le bilan électrolytique sanguin se définit par une stabilité du Cl, du Na, du K. Les deux premiers ayant tendance à baisser, le dernier à augmenter.

— *chez les cardiaques œdémateux*, on note :

— une diminution de poids qui va de pair avec une diminution des œdèmes ;

— une diurèse aqueuse quotidienne doublée ou triplée ;

— une augmentation de la natriurie ;

— une diminution ou une augmentation légère de la kaliurie ;

— une kaliémie accrue dans la moitié des cas, mais de façon modérée.

Ces variations se produisent le plus souvent précocement dans les 48 heures qui suivent l'installation du traitement, mais elles peuvent être plus tardives et ne s'effectuer qu'au-

delà du huitième jour de traitement. Ce fait justifie la pratique de cures prolongées.

— *dans les syndromes néphrotiques*, on note :
  — un effet natriurique faible ;
  — une excrétion du K peu modifiée ;
  — une élévation constante du rapport Na/K ;
  — une élévation de la kaliémie ;
  — une diurèse aqueuse modérée.

En conclusion, c'est cette élévation de la kaliémie, associée à la connaissance de l'action bénéfique du K per os chez le myasthénique, qui fit utiliser la spirolactone dans la myasthénie.

Nous allons maintenant en présenter quelques observations.

III. — LES OBSERVATIONS.

OBSERVATION I

Myasthénie grave, crises respiratoires. Amélioration considérable par cobaltothérapie du thymus. Rechute. Nouvelle amélioration plus légère, durable par cobaltothérapie. Amélioration très importante par spirolactone.

Homme de 46 ans. Début de la maladie, en mars 1958, par une faiblesse des mains, la chute intermittente de la paupière droite et des difficultés épisodiques pour avaler.

En septembre 1958, aggravation considérable, ptosis bilatéral permanent, épuisement rapide de la force musculaire au cours de la mastication avec chute de la mâchoire inférieure, difficultés pour la déglutition avec image radiologique de stase dans le pharynx et l'œsophage, enfin à l'occasion d'efforts la respiration devient superficielle et difficile. La parole est atteinte, la conversation ne peut être longtemps suivie, à cause de l'essoufflement et de la parésie laryngée. L'épreuve à la prostigmine est probante, le faciès devient normal, les repas sont pris jusqu'au bout, il n'y a plus d'essoufflement à l'effort. Le malade est soumis au traitement

par la prostigmine, d'abord injectable, 6 ampoules par jour, puis en comprimés, 240 mg par jour. Mais au bout de quelques semaines ce traitement est insuffisant, il apparaît de très brusques épisodes de parésie respiratoire graves qui cèdent à une injection immédiate de prostigmine. Ces accès se rapprochent, le malade doit rester alité, éviter tout effort, une seringue et les ampoules de prostigmine en permanence à sa portée. La parésie des mains après effort n'a pas progressé, mais il existe une atrophie musculaire nette de la main et et des muscles radiaux à droite. C'est bien un tableau de myasthénie grave rapidement évolutive, si on compare avec la situation qui existait seulement deux mois auparavant.

Les radiographies et les tomographies ne montrent pas d'image anormale dans le médiastin. On décide cependant d'agir par irradiation sur la région du thymus et le malade reçoit entre le 7 et le 24 novembre 1958 une dose totale de 3000 r par cobaltothérapie, champ sternal rectangulaire fixe, hauteur 16 cm, largeur 13 cm, et 200 r par séance. Cette dose est une dose-peau et correspond environ au total de 2400 r utile dans la région thymique. Le résultat est favorable en ce sens que les crises d'insuffisance respiratoire ne se reproduisent pas, même quand le malade se remet progressivement à se lever, à marcher et finalement à mener une vie calme, mais normale, d'abord à l'hôpital puis chez lui ; les autres symptômes sont aussi neutralisés par 165 mg de prostigmine par jour sans aucune injection.

Au cours des nouveaux examens, en février 1959 et en septembre 1959, la situation reste inchangée, aussi favorable avec la même dose de prostigmine et une vie plus calme, exempte d'efforts physiques trop importants. Mais il doit revenir à la clinique le 9 novembre 1959 à la suite d'une série de crises respiratoires survenues depuis le 15 octobre. Il apparaît qu'il avait diminué les doses de prostigmine jusqu'à 105 mg par jour et qu'il s'était anormalement fatigué en sortant de la discipline de vie imposée jusque-là, ce qui montre la fragilité de ces malades. On retrouve alors le ptosis, les

difficultés pour la déglutition et la mastication, la fatigabilité très générale rapide et la facilité du retour des crises respiratoires graves. On fait alors une nouvelle irradiation au cobalt dans la région du thymus, juste un an après la première, et il reçoit entre le 12 et le 21 novembre 1959, 3000 r au total, soit une dose profonde comprise entre 2500 et 2800 r par irradiation au cobalt, source mobile, en profondeur, champ sternal, hauteur 12 cm, largeur 9 cm, 300 r par séance.

A la suite de cette seconde irradiation on assiste à la même amélioration que précédemment et le malade reste bien équilibré avec 105 mg de prostigmine par jour. Il n'a plus de crises respiratoires, le faciès est normal, la déglutition, la mastication s'effectuent bien, mais il reste fatigable et il doit économiser ses efforts. Il a une bronchite avec fièvre en décembre 1959 et une grippe grave en février 1960 qui ont rendu nécessaire une augmentation des doses de prostigmine. Il va bien, avec 105 mg par jour, jusqu'en novembre 1961 où il présente de nouvelles crises de dyspnée ; il ne peut alors rien faire, demeure assis ou alité, présente un étouffement avec tirage s'il marche plus de 100 mètres ; la mastication est difficile, il ne se nourrit que de purée, il ne peut pas lire à cause du ptosis, entièrement recouvrant, la parole est indistincte si la conversation se prolonge un peu. A partir du 28 novembre 1961 il prend 400 mg de spirolactone chaque jour. L'amélioration est rapide et le 8 décembre, il peut faire de plus longs trajets et il parle plus aisément. A l'examen du 5 janvier 1962 on note l'absence de crise d'étouffement depuis le début du traitement par spirolactone, une amélioration considérable de la voix, encore nasonnée mais distincte et une conversation peut être soutenue, il marche beaucoup, jusqu'à un kilomètre d'un trajet, trois ou quatre fois par jour, le ptosis a disparu, la mimique est mobile, la tête droite. Les symptômes les plus persistants sont la fatigue pour la mastication, de la difficulté pour tirer la langue et pour l'expectoration, le réflexe pharyngé reste très faible.

La mobilité oculaire est correcte et le regard latéral extrême peut être maintenu pendant près d'une minute.

Cette amélioration a commencé le troisième jour du traitement par la spirolactone. Depuis ce jour, on a pu réduire les doses de prostigmine et depuis il n'a pas eu à recourir aux injections. Il se maintient dans cet état avec 300 mg de spirolactone et 60 mg de prostigmine par jour.

Ce malade est décédé le 21 janvier 1962 d'une aggravation brutale de sa maladie avec des troubles très importants de la déglutition ayant entraîné une infection respiratoire par fausse-route.

OBSERVATION II

Myasthénie importante et d'évolution rapide. Réduction incomplète par prostigmine. Amélioration par spirolactone et cobaltothérapie. Réduction des doses utiles de prostigmine.

Mlle A... Bérengère, 17 ans 1/2. Début de l'affection en juin 1959 par un épisode de diplopie qui évolue de manière intermittente, la diplopie apparaissant à la fatigue. Après quelques mois les troubles s'améliorent mais réapparaissent de temps en temps pendant quelques jours. A partir de mai 1961 aggravation rapide de tous les signes, la diplopie est intense mais toujours intermittente, les paupières tombent, la mastication est pénible. L'asthénie atteint les membres, elle ne peut se peigner, la marche est perturbée et après quelques centaines de mètres elle doit s'arrêter, s'asseoir. Elle est même tombée à plusieurs reprises et le jour de notre première consultation le 24 juillet 1961 elle présente une plaie du cuir chevelu au niveau de la région occipitale.

Le tableau clinique est celui d'une grande myasthénie bulbo-spinale avec ptosis bilatéral, paralysies oculaires, l'œil gauche étant pratiquement immobile et l'œil droit avait à peine quelques mouvements de latéralité et d'élévation. Assise, elle ne peut se relever sans appui et couchée elle ne peut s'asseoir.

Le test à la prostigmine est nettement positif et en 10 minutes tous les signes disparaissent après injection de 2 mg. Elle est alors traitée régulièrement par prostigmine et mestinon. Les doses minima sont de 1 mestinon et 12 comprimés de prostigmine par jour, soit 180 milligrammes.

Un premier traitement par la spirolactone, 300 mg par jour pendant 5 jours et 400 mg par jour pendant 10 jours, permettant la réduction de la dose de prostigmine à 60 mg par jour, soit 4 comprimés, est bien supporté.

La diurèse proportionnée aux ingesta liquides, avant traitement: 1300 ml par 24 heures; sous traitement elle oscille en 1000 et 1750 ml/24 heures.

Bilan électrolytique:

	el totaux	Anions	Cations	Na	K	Ca et Mg
Avant traitement	312 meq	153,1	157,4	146	4,4	7
Après 16 comprimés .. de spirolactone.	305,6	154,9	150,7	139	4,7	7

La perte de poids corporelle est de 600 grammes.

La cobaltothérapie est alors instituée: application de Co radio-actif en un champ médiastinal antérieur et supérieur: première séance 75 r, puis 22 séances à 100 r.

La spirolactone est interrompue brusquement après 375 r; la prostigmine est alors réduite à 2 ou 2 1/2 comprimés par jour. La malade se déclare gênée pour la lecture et présente une exophorie de fatigue; aucune paralysie de fonction n'est objectivable; il n'y a pas d'augmentation de l'hypotonie de la face, la latéralité du regard est complète sans instabilité des globes.

Après 8 jours d'interruption, reprise de la spirolactone à 4 comprimés par jour.

Lorsque la dose de cobalt est de 1175 r, la prostigmine est réduite à 1 comprimé par jour pris le matin. La correction de la myasthénie est complète; il n'y a pas la moindre exophorie, le tonus du plan musculaire postérieur est satisfaisant.

La spirolactone est poursuivie à la dose de 4 comprimés par jour jusqu'à la fin de la cobaltothérapie, soit une dose

totale de 2275 r. La dose utile de prostigmine est alors de 1 ou 2 comprimés par jour, ce qui corrige totalement la myasthénie.

La malade sort de la clinique 5 jours après la fin de la cobaltothérapie avec 2 comprimés de prostigmine par jour. Il persiste toutefois une fatigabilité nette, la marche prolongée est difficile. Cependant l'amélioration est considérable et une vie quasi normale est possible.

Revue un mois après la fin du traitement, elle prend 1 comprimé de mytélase et 1 à 2 comprimés de prostigmine. Il persiste une fatigabilité, mais il n'y a pas de signe de myasthénie faciale. L'aldactone, prise de façon discontinue, amène chaque fois une amélioration et un bien-être indiscutables.

Revue en octobre 1963, l'état de la malade est satisfaisant et inchangé par rapport à la dernière consultation. L'effet de l'aldactone qu'elle prend de temps à autre est toujours aussi remarquable.

OBSERVATION III

Mlle Ph..., 22 ans, étudiante indochinoise.

Les premiers symptômes de myasthénie apparaissent à l'âge de 18 ans, surtout au niveau des membres, fatigabilité, démarche en canard, pseudo-myopathique. La face est moins atteinte, mais la mastication devient pénible et elle présente des épisodes diplopiques. Pas de thymome. Le test à la prostigmine est positif et la contraction musculaire rapide (ouverture et fermeture de la main) passe de 30 secondes à 1 minute 1/2.

Elle doit prendre 6 à 8 comprimés de prostigmine par jour pour mener une vie subnormale.

Le 11 mars 1962 on donne 400 mg d'aldactone, puis 300 mg à partir du 17 mars. On note alors une amélioration très nette : baisse de la dose de prostigmine jusqu'à 2 comprimés (30 mg) ; la malade se sent plus forte et capable d'efforts plus prolongés : elle peut rester 2 heures debout

pour ses travaux pratiques alors qu'elle ne pouvait pas prolonger la station debout plus d'une demi-heure sans s'asseoir.

La forme micronisée (3 comprimés) donne un résultat nettement inférieur et on reprend la forme classique qu'elle continue depuis.

Revue en octobre 1963, l'état de la malade est satisfaisant. L'aldactone a une action toujours aussi remarquable.

OBSERVATION IV

Homme de 60 ans. Début en janvier 1962 par un ptosis de la paupière droite et une diplopie par paralysie du III.

Toutes les investigations neurologiques sont négatives (ponction lombaire, artériographie). L'épreuve à la prostigmine est positive : la diplopie disparaît, le ptosis s'atténue. Le résultat est plus net avec l'association de 400 mg d'aldactone.

Ayant ainsi posé le diagnostic, on donne au malade qui les prend régulièrement : 2 comprimés de prostigmine et 4 comprimés d'aldactone. Il n'y a plus de diplopie et le ptosis intermittent est très atténué.

On institue un traitement discontinu : 3 jours d'aldactone et 4 jours d'arrêt et sans interruption prostigmine à la dose de 2 à 3 comprimés par jour.

Revu en octobre 1963, le malade a arrêté l'aldactone et ne prend plus la prostigmine que de temps à autre. Le ptosis et la diplopie ont disparu. Le malade ne présente plus, de temps à autre, qu'une fatigabilité du membre supérieur droit qui cède à la prise d'un ou deux comprimés de prostigmine.

OBSERVATION V

Femme de 74 ans. Début des troubles en juin 1958 par ptosis de la paupière gauche qui se bilatéralise. Puis apparaissent des troubles de la déglutition et de la phonation qui augmentent à la fatigue. Le test à la prostigmine est nettement positif et la malade est très améliorée avec 8 à 12

comprimés de prostigmine. Elle conserve cependant, par intermittence, de la difficulté à avaler, à mastiquer.

Une brusque aggravation se produit en décembre 1961. Les troubles de la phonation, de la déglutition deviennent plus importants et nécessitent l'augmentation des doses de prostigmine jusqu'à 18 comprimés par jour.

L'administration journalière de 400 mg d'aldactone ne donne aucun résultat et les mêmes doses de prostigmine demeurent nécessaires. On poursuit le traitement pendant trois semaines, mais devant leur inefficacité on arrête les spirolactones.

IV. — ANALYSE DES RESULTATS.

A) Sur le plan clinique

L'effet des spirolactones sur le syndrome myasthénique est donc certain. Dans 4 cas sur 5 nous avons observé le même phénomène avec amélioration des symptômes, diminution possible et allant jusqu'aux trois-quarts des doses de prostigmine. Le seul échec que nous avons eu (obs. V) s'est produit chez une malade âgée ; il est possible que le facteur âge ait une importance déterminante dans les résultats comme d'autres auteurs l'ont confirmé chez les cirrhotiques et les cardiaques œdémateux.

La qualité de l'amélioration a certainement été augmentée dans 2 cas et ces malades réclament la poursuite du traitement avec lequel ils ont une sensation de bien-être jamais obtenue avec la seule prostigmine.

La posologie a été de 300 à 400 mg maxima par jour de « spironolactone » ou ALDACTONE commercialisée par les laboratoires Clin-Byla.

La tolérance a toujours été bonne.

Nous avons essayé la nouvelle forme micronisée chez une seule malade (obs. III) mais elle ne paraît pas avoir deux fois plus d'activité que l'aldactone classique comme nous l'avions espéré et la prise de 4 comprimés micronisés, soit

200 mg, a dû être suivie d'une augmentation de la prostigmine et du retour à l'aldactone classique.

Notons que :

1°) Les médications classiques antimyasthéniques ont été maintenues à des doses très réduites en association avec l'aldactone. Ceci, non seulement parce qu'il est logique de redouter la suppression d'une médication jusque là indispensable, mais aussi parce que l'aldactone nécessite, semble-t-il, pour agir, le maintien d'une quantité réduite mais continue d'antimyasthéniques classiques ;

2°) Certains malades ont reçu l'aldactone après (obs. I) ou pendant (obs. 2) un traitement cobaltothérapique.

L'aldactone n'ayant jamais été administrée seule il est difficile d'apprécier la part exacte qui lui revient dans l'amélioration constatée.

L'amélioration a été le plus souvent rapide, notamment pour le cas I où elle a commencé dès le troisième jour après administration d'aldactone.

La question du traitement au long cours doit être discutée. Est-il sans danger ? Pour l'instant aucun effet fâcheux n'a été constaté chez nos malades, mais nous ne pouvons pas savoir ce que plusieurs années d'administration peuvent déclencher. Aussi le traitement doit-il s'efforcer d'être discontinu, cependant dans les cas graves (obs. I) il peut être continu. Dans les cas moins graves, le traitement discontinu (obs. IV) : 400 mg d'aldactone 3 jours par semaine avec prostigmine sans interruption, peut donner de très bons résultats. Enfin, quand la variabilité de la fatigue myasthénique est très importante (obs. II et III) on peut laisser au malade le soin de juger de l'opportunité de l'administration d'aldactone qui est suivie d'une amélioration indiscutable.

Quant aux indications de l'administration d'aldactone les unes sont absolues, les autres sont relatives :

ABSOLUES : dans les formes graves compromettant les grandes fonctions et donnant en particulier des troubles respiratoires.

RELATIVES : dans les formes communes où l'aldactone permet de diminuer les doses d'antimyasthéniques (prostigmine, mytélase, mestinon) et donne une amélioration de meilleure qualité et un meilleur confort aux malades.

Il est encore trop tôt pour dire si le cours général de la maladie est influencé par les spirolactones. Cependant la myasthénie ne semble pas modifiée dans sa nature. L'aldactone n'intervient que comme thérapeutique symptomatique.

EN RÉSUMÉ :

— efficacité de l'aldactone associée aux antimyasthéniques classiques, innocuité absolue aux doses modérées utilisées, possibilité de traitement discontinu, telles nous ont paru les qualités de ce produit dont la très bonne tolérance peut lui valoir des indications larges.

B) **Sur le plan biologique**

Nous avons fait, chez une de nos malades (obs. II), quelques dosages. En nous aidant des résultats publiés par d'autres auteurs, nous allons envisager les modifications électrolytiques lors du traitement de la myasthénie par les spirolactones.

On constate :

— une augmentation de la diurèse aqueuse, variable suivant les malades, mais en général transitoire, et, malgré les doses importantes administrées, la diurèse revient dans des limites normales au bout d'une semaine environ de traitement. Ainsi dans notre observation, alors que la diurèse avant traitement est proportionnée aux ingesta et est aux environs de 1300 ml par 24 heures, sous traitement la diurèse oscille entre 1000 et 1750 ml par 24 heures.

— La perte de poids est parallèle et semble directement liée à la polyurie ; elle est habituellement modérée, n'excédant par 2 kilogrammes.

— L'élimination urinaire du Na est considérablement augmentée, et cette hypernatriurie persiste alors que le volume urinaire est redevenu normal.

— La kaliurie, par contre, se révèle très variable suivant les observations. La concentration potassique est habituellement basse, mais l'augmentation de la diurèse fait que l'élimination quotidienne globale varie peu.

— Le rapport Na/K urinaire est très modifié. Exemple cette observation de TRAEGER :

- 1re période : Aldactone 400 mg/jour Na/K : 1,60.
- 2me période : Arrêt thérapeutique Na/K : 0,59.
- 3me période : Aldactone 400 mg/jour Na/K : 1,50.

Lors de la suspension de la thérapeutique, il y eut une aggravation des signes myasthéniques qu'on ne peut imputer à un déficit potassique, puisque cet auteur trouve dans ce cas un bilan potassique positif.

— La natrémie ne paraît pas nettement modifiée et reste dans les limites de la normale. Ainsi chez notre malade (obs. II) elle passe de 146 meq avant traitement à 139 meq après 15 comprimés de spirolactone.

— La kaliémie est toujours augmentée mais de façon peu importante : 0,5 à 1 meq. Dans notre observation, elle passe de 4,4 avant traitement à 4,7 après 15 comprimés de spirolactone, et 4,6 après 40 comprimés. L'E.C.G. ne montre pas d'anomalies imputables à une modification du K cellulaire ; quant au dosage du K globulaire, dont on connaît l'imprécision, il paraît augmenté.

— Les ions Ca et Mg sont sans modifications.

En définitive, les effets biologiques du traitement par les spirolactones sont les mêmes chez le myasthénique que chez l'homme normal à régime moyennement sodé.

V. — MECANISME D'ACTION DE LA SPIROLACTONE.

Il reste encore hypothétique. Son étude est rendue encore plus difficile par le fait que dans la plupart des observations, le traitement de la myasthénie par l'aldactone a été précédé ou alterné ou simultanément prescrit avec d'autres thérapeutiques plus classiques.

Ainsi dans nos cas, l'aldactone a été associée à un traitement par la cobaltothérapie thymique dans les observations I et II. D'autre part, durant toute la durée d'administration de la spirolactone, il a été nécessaire de donner simultanément des anticholinestérasiques classiques. Certes les doses ont pu être très nettement diminuées par rapport à celles qui étaient prescrites avant l'aldactone, mais leur suppression n'a pas été possible.

Pour l'instant, il semble que l'on puisse admettre avec Gottlieb que l'amélioration est liée à l'action de la spirolactone sur le métabolisme du Na et du K dont on note l'augmentation du taux plasmatique.

Cette hypothèse est confirmée par les faits cliniques suivants :

— les épreuves de charge potassique poussées à la limite de la tolérance digestive (10 à 12 g par jour) ont parfois des effets favorables (Laurent et Walther), alors que les médicaments abaissant la kaliémie, comme l'ACTH, ont une action aggravante.

— Les spirolactones améliorent certaines parésies hypokaliémiques, telles les paralysies familiales périodiques (Poskanzer et Kerr ; Crémieux, Boudouresque et Bille) ainsi que les parésies du syndrome de Conn (Callay et collaborateurs).

— Enfin, les délais d'amélioration de 3 à 4 jours et la prolongation après arrêt du traitement correspondent au décalage des modifications biologiques que l'on observe dans le traitement des œdèmes par les spirolactones.

Cependant, le bilan potassique ne semble pas modifié de façon significative, autant dans notre observation que chez les autres auteurs. Si la concentration urinaire du K est diminuée, l'augmentation de la diurèse fait que l'élimination urinaire totale par 24 heures est très peu modifiée. De même, les variations du K plasmatique sont trop minimes pour expliquer les résultats cliniques.

En fait, ce qui apparaît le plus nettement, c'est la perte sodique urinaire constante et l'augmentation du rapport Na/K urinaire, modifications identiques à celles que l'on retrouve dans le traitement des œdèmes par les spirolactones.

Si nous admettons l'hypothèse de Gottlieb, l'aldactone agirait donc, dans la myasthénie, en tant qu'anti-aldostérone. Le peu de modifications humorales du pool potassique global amène à envisager une action locale de l'aldactone qui interviendrait au niveau de la membrane cellulaire pour régler les transferts transmembranaires ioniques, nécessaires à une contraction normale.

Mais nous avons vu que si tous les auteurs admettent une action de l'aldostérone et, par conséquent, des spirolactones sur les glandes salivaires, les glandes intestinales et les globules rouges, certains ne reconnaissent pas à l'aldostérone de participation aux transferts actifs de Na et de K à travers les membranes cellulaires extra-rénales. Son action, entre autres, n'a pas encore été démontrée sur la cellule musculaire. Cependant, Mokler a pu réduire par les spirolactones des tachyarythmies provoquées chez l'animal, ce qui tendrait à prouver l'action directe de celle-ci sur la fibre myocardique. Une telle action directe des spirolactones sur le muscle pourrait également rendre compte de l'hypersensibilité aux anticholinestérasiques que l'on observe habituellement avec le muscle myasthénique, puisque l'on peut abaisser les doses dans une proportion des trois-quarts, tout en maintenant un résultat thérapeutique identique.

Enfin, si l'on admet que les spirolactones interviennent comme compétitif de l'aldostérone, l'amélioration obtenue soulève le problème d'un hyperaldostéronisme latent. Malheureusement, jusqu'à présent, peu de dosages de l'aldostérone urinaire ont été pratiqués chez les myasthéniques. Dans la littérature, nous avons trouvé :

— 1 malade de Plauchu qui présentait une aldostéronurie à 35 mcg par 24 heures, mais le prélèvement d'urine a été fait après 5 semaines de traitement par la spirolactone.

— 1 cas de Traeger et collaborateurs où l'aldostéronurie était à 22 mcg par 24 heures, mais le malade était soumis depuis longtemps à la thérapeutique par l'aldactone.

Ces résultats sont élevés et nettement pathologiques puisque l'aldostéronurie normale est située entre 0,5 et 6 microgrammes par jour.

Cependant, deux réserves doivent être faites :

a) L'aldostéronurie apparaît comme un reflet très infidèle du métabolisme de l'aldostérone dans l'organisme. Les méthodes isotopiques ont montré qu'elle ne représente que le 1/5e de l'aldostérone excrétée ; les 4/5e restant sont constitués par des dérivés tétrahydrogénés ou par d'autres métabolites inconnus ;

b) Il a été démontré, chez les malades porteurs d'œdèmes, que l'aldostéronurie ne diminue pas mais croît encore sous traitement par les spirolactones. Ce fait est confirmé par l'étude de la sécrétion réalisée par Liddle et collaborateurs.

Si les dosages d'aldostérone sont rares, peut-être l'étude des critères de l'hyperaldostéronisme nous permettra-t-elle de le reconnaître chez les myasthéniques. Ces critères sont cliniques, biologiques, thérapeutiques.

A. — CLINIQUES.

Les signes cliniques de l'hyperaldostéronisme sont constitués par des œdèmes, en général très importants, parfois séreux (ascite, hydrothorax) ; ils sont, en général, accentués par l'administration d'un régime désodé trop sévère ou par l'administration de sel de potassium (chez les cardiaques par exemple). Une oligurie plus ou moins marquée coïncide toujours avec une infiltration des tissus.

B. — BIOLOGIQUES.

La difficulté et la longueur des manipulations nécessitées par le dosage de l'aldostérone dans les urines, ont orienté les cliniciens vers la recherche de tests plus simples permettant d'identifier l'hyperaldostéronisme. Parmi ceux-ci notons :

l'effondrement du sodium urinaire qui est toujours compris autour de 10 milliéquivalents et qui contraste avec une fuite de potassium traduite par un dosage urinaire élevé, au-dessus de 60 milliéquivalents en moyenne ; la diminution substantielle du rapport $\frac{\text{Cl urinaire}}{\text{Na urinaire}}$.

C. — THERAPEUTIQUES.

Le critère thérapeutique est représenté par l'action de l'aldactone.

Tous ces critères, sauf le critère thérapeutique, permettent d'éliminer un hyperaldostéronisme chez le myasthénique.

La topographie spéciale de l'atteinte musculaire dans la myasthénie, très différente des parésies rencontrées dans les syndromes de Conn, ou dans d'autres états hypokaliémiques, permet de se demander si on ne pourrait pas expliquer ces troubles par une sensibilité spéciale à l'aldostérone des membranes des cellules atteintes par le processus myasthénique, plutôt que par un hyperaldostéronisme. Dans cette hypothèse, l'aldactone agissant au niveau des membranes cellulaires supprimerait cette hypersensibilité, permettant le rétablissement d'un gradient potassique intra- extra-cellulaire normal, sans modifications du pool potassique global, ce qui améliorerait l'action de l'acétylcholine et expliquerait l'action de l'aldactone associée aux anticholinestérasiques.

Il resterait alors à expliquer le pourquoi et le comment de cette hypersensibilité des membranes cellulaires musculaires à l'aldostérone.

En conclusion de ce chapitre, nous dirons : l'action de l'aldactone ne pouvant être rapportée à des modifications de la kaliémie (les dosages du potassium sanguin effectués chez des myasthéniques soumis à un traitement avec, puis, sans aldactone, ne montrent pas de différence significative), ni à l'existence d'un hyperaldostéronisme (les dosages sont peu nombreux, et ceux qui ont été effectués, bien que pathologiques, sont dépourvus de valeur car ils ont été pratiqués

après de longues périodes de traitement par l'aldactone; d'autre part, les autres critères biologiques et les critères cliniques vont à l'encontre d'un hyperaldostéronisme chez le myasthénique) on est venu tout naturellement à envisager une action locale de l'aldactone sur la membrane cellulaire musculaire et à émettre l'hypothèse d'une hypersensibilité de cette membrane à l'aldostérone.

CONCLUSION

Nous avons donc envisagé un certain nombre de points obscurs de la physiopathologie, de l'histologie et du traitement de la myasthénie.

Nous retiendrons :

— du point de vue physiopathologique, la théorie moderne de Desmedt qui rattache le bloc neuromusculaire myasthénique à un déficit de la production pré-synaptique d'acétylcholine, s'opposant à la théorie classique d'une baisse de sensibilité de la membrane post-synaptique à l'acétylcholine ;

— du point de vue histologique, la découverte récente de modifications des structures au niveau de la jonction neuromusculaire chez le myasthénique, spécifiques de cette maladie et qui tendent à valoriser la théorie de Desmedt ;

— du point de vue thérapeutique, enfin, nous retiendrons l'intérêt des spirolactones, et notamment de la spironolactone, commercialisée par les labotoires Byla sous le nom d'ALDACTONE, d'introduction récente dans le traitement de la myasthénie. Nous avons donné ce produit à la dose quotidienne de 300 à 400 milligrammes, soit 3 à 4 comprimés à 100 milligrammes, en association avec les antichlonestérasiques classiques dont nous avons pu alors diminuer les doses des trois-quarts. L'aldactone, à ces doses relativement faibles, nous a semblé sans danger, ce qui justifie de larges indications, mais l'administration doit, malgré tout, en être si possible

discontinue. Le bénéfice thérapeutique semble dû à une action antialdostérone de la drogue au niveau de la membrane cellulaire musculaire.

Mais des études plus complètes, grâce à des méthodes récentes plus précises : bilans métaboliques, dosages du potassium intracellulaire, méritent d'être menées pour éclaicir le mode d'action des spirolactones et déterminer la part du trouble potassique dans le mécanisme physiopathologique de la myasthénie.

Vu : *Le Président de thèse,*

GERAUD.

Vu : *Le Doyen,*

Pour le Doyen,
L'Assesseur,

BLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 8 novembre 1963.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

Alajouanine Th., Bidou G., Scherrer J., Samson M. et Paléologue A. — Etude ergométrique de la myasthénie, corrélations électromyographiques. *Rap. du Cong. des Méd. aliénistes et neurologistes.* Liège, 19-26 juillet 1954.

Bickerstaff E.R. et Woolf A.L. — The intramuscular nerve endings in myasthénia gravis. *Brain, Journal of Physiology*, 1960; *83*, pp. 10-23.

Bickerstaff E.R., Evans J.V. et Woolf A.L. — The ultrastructure of human myasthenic and non myasthenic motor end plates. *Brain, Journal of Physiology*, 1960; *83*, pp. 638-647.

Bille J. — Etude électrolytique et isotopique de la maladie de Westphal traitée par les spirolactones. *Thèse.* Marseille. 1963.

Bille J. — Sur le rôle des spirolactones dans le traitement de la myasthénie in Colloque sur la spironolactone *op. cit.*

Buchthal F. — The general concept of the motor unit, in Neuromuscular disorders *op. cit.*

Cier J.F. — Les facteurs métaboliques et hormonaux de la répartition intra et extracellulaire du sodium et du potassium. *J. Physiologie*, 1961, *53*, 3-74.

Cier J.F. et Maulard C. — L'exploration des compartiments intra et extracellulaires chez le rat traité par les spirolactones. In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

— Colloque sur la spironolactone. Evian 4 et 5 juin 1962. *J.B. Baillière et fils, éditeurs.*

Coers C. — Innervation motrice terminale en pathologie humaine. Rapport de Neurologie présenté au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française. LX Session. Anvers, 9-14 juillet 1962. *Masson et C^ie^. éditeurs.*

Coers C. et Woolf A.L. — Etude histologique et histochimique de la jonction neuromusculaire dans deux cas de myasthénie. In Rapport du Congrès des Méd. aliénistes et neurol. de France, *op. cit.*

Couteaux R. — Contribution à l'étude de la synapse myoneurale. *Thèse* Montréal 1947.

Crémieux A., Boudouresques J. et Bille J. — Le traitement moderne de la myasthénie (*à propos d'une observation personnelle*). Marseille Médical, n° 7, 1962.

Dahlback, Elmqvist D., Johns T.R., Radner S., Thesleff S. — An electrophysiological study of the neuromuscular jonction in myasthenia gravis. *J. Physiol.*, G.-B., 1961, *155*, 2, pp. 57-58.

Desmedt J.F. — Le bloc neuromusculaire dans la myasthénie humaine. *Arch. intern. de Pharm. et Thér.*, 1960, *125*, 1-2, 224-226.

— Deuxième symposium international sur la Myasthénie, Los Angelès, 18-19 avril 1959.

Fardeau M. — Etude de la jonction neuromusculaire en pathologie. Corrélations anatomo-cliniques. Rapport de Neurologie présenté au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française. LX Session. Anvers, 9-14 juillet 1962. *Masson et C^ie^, éditeurs.*

Géraud J., Rascol A., Gayral L. et Bès A. — Traitement des myasthénies par l'aldactone in Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Giroud M., Favier M., Canal P., Carton M., Le Trividic J. — A propos d'une observation de myasthénie grave traitée par l'Aldactone. Réflexions cliniques électromyographiques et biologiques. In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Gottlieb B. et Laurent L.P.E. — Spironolactone in the treatement of myasthenia gravis. *The Lancet*, 1961, vol. II, n° 7201, 2 sept., 528.

Grob D. and Richard J. Johns. — Disorders of the motor unit which may produce transient paralysis, in Neuromuscular Disorders *op. cit.*

Harvey A.M. and Lilienthal J.L. — Observations on the nature of myasthenia gravis; the intraarterial injection of acetylcholine, pros-

tigmine and adrenaline. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.* 1941, *69*, 566-577.

Harvey A.M., Lilienthal J.L. and Talbot S.A. — On the effects of the intraarterial injection of acetylcholine and prostigmine in normal man. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.* 1941, *69*, 521-546.

Harvey A.M., Lilienthal J.L., Talbot S.A. — Observations on the nature of myasthenia gravis — The phenomene of facilitation and depression of neuromuscular transmission. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.* 1941, *69*, 547-565.

Houssay B.A. — Physiologie humaine, pp. 1154-1156.

Jeune M., Vincent P. et Humbert G. — Myasthénie et spirolactones, in Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Jeune M., Vincent P., Humbert G. et Levrat R. — Note préliminaire sur l'emploi d'une spirolactone dans le traitement de la myasthénie. Lyon Médical, n° 21, 27 mai 1962.

Johns R.J. — Microelectrodes studies of muscle membrane potential in man. in Neuromuscular Disorders, *op. cit.*

José del Castillo. — The transmission of excitation from nerve to muscle, in Neuromuscular Disorders, *op. cit.*

Kagawa C.M., Cella C.A., Van Arman C.G. — Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science*, 126, p. 1015, 1957.

Klepping J., Cabanne F., Michiels R. et Didier J.P. — Etude expérimentale de l'action antagoniste d'une spirolactone (S.C. 9420) sur les actions provoquées par administration de désoxycorticostérone chez le rat. In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Koelle G.M. and Friedenwald S.A. — A histochemical method for localising cholinesterase activity. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., *70*, 617-622, 1949.

Laroche Cl., Etienne J.P. — Les nouveaux diurétiques. *Revue du Praticien*, 21-4, 1962, pp. 1275-1295.

Léger L. et Banzet P. — L'énervation sinucarotidienne dans le traitement chirurgical de la myasthénie. A propos de 35 observations personnelles. *Presse Médicale*, 1er juillet 1961, *69*, 32, pp. 1479-1481.

Masson M.R., Garde A. et Rendu G. — Myasthénie et tumeurs thymiques

(à propos de 3 observations), Lyon Médical, n° 12, 21 mars 1954, pp. 249-259.

Mirouze J., Barjon P. et Cristol P. — Perturbations potassiques et spironolactone. In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Mockler C.M. — Antiarythmic activity of various steroidal spirolactone in dogs. *Exp. Biol. Méd., 105*, pp. 2-11, 1960.

— Monographie de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon. — La thérapeutique par les spirolactones. 1961.

Noel R. et Pomme B. — La zone de jonction myoneurale dans quelques cas pathologiques. *Revue Neurologique*, 1934, *2*, n° 1, 130.

Noyer H. — Myasthénie. *Gazette Médicale de France*, p. 1933, 1er sept. 1961.

Passouant P. — Physiopathologie et traitement de la myasthénie. Rapport au Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. LII session. Liège, 19-26 juillet 1954. *Masson et Cie, éditeurs.*

Passouant P., Viallefont H., Lete E. et Costeau J. — Indications apportées par l'électromyographie des muscles oculaires, au cours des ophtalmoplégies myasthéniques. *Revue neurologique.* Tome 104, n° 2, 1961, pp. 147-152.

Perrault M., Modal. — Les spirolactones (Aldactone). *Revue du praticien*, 21-12, 1961, n° 33, p. 3439.

Piette Y. et Verhelst S. — Myasthénie grave et spironolactone. *Acta neurologica psychiat. belg.*, fév. 1962, 213-218.

Plauchu M., Dalmais J., Bussy L., Tête R. et Moulinier B. — A propos d'un cas de myasthénie grave améliorée par les spirolactones. Lyon Médical, n° 21, 27 mai 1962.

Poskanzer D.C. and Kerr D.N. — Periodic paralysis with response to spironolactone. *The Lancet.* 1961. Vol. II, n° 7201, 2 sept., pp. 511-513.

Radermecker. — La myasthénie. Rap. Congrès des Méd. aliénistes et neurologistes de France. *op. cit.*

— Rapport du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. LII session. Liège, 19-26 juillet 1954. *Masson et Cie, éditeurs.*

— Rapport of the association for research of nervous and mental

diseases. XXXVIII. 1958. *The Williams and Wilkins Company*, Baltimore, 1960. Un volume intitulé « Neuromuscular Disorders ».

Riser M., Géraud J., Gayral L., Ribault L. Bès A. et Mlle Stern H. — Myasthénies graves (3 cas). Traitement par cobaltothérapie et spirolactone. *Revue neurologique*. Tome 106, n° 3, 1962, pp. 307-311.

Rouch. — Contribution à l'étude de la myasthénie. *Thèse*. Toulouse. 1953.

Rouques L. — Myasthénies graves pseudoparalytiques. *Encyclopédie Méd.-Chir.*, Tome Neurol., vol. 2, n° 17.171-17.172.

Rowland L.P., Hoefer P.F.A., Aranow H., Houston Merritt H. — Myasthenia gravis. A review of 39 cases with 26 autopsies. *Neurology*, 1956, *6*, 307-326.

Russel Dorothy S. — Histological changes in the shird muscles in myasthenia gravis. *Journ. Path. Bact.*, 1953, *2*, 279-289.

Schwab R.S. and Henry R. Viets. — Myasthénia gravis. In Neuromuscular Discorders, *op. cit.*

Traeger J., Garde A., Verneyre M. et Zech Y. — A propos d'un cas de myasthénie traité par l'aldactone. Effet de ce médicament sur le bilan hydroélectrolytique. In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Veyrat R. et Mach R.S. — Aldostérone et antialdosténone in Colloque sur la spirolactone, *op. cit.*

Vincent D. — Sur le métabolisme de la spironolactone (Aldactone). In Colloque sur la spironolactone, *op. cit.*

Violet Mac Dermot. — The changes in the motor end plate in myasthenia gravis. *Brain, Journal of Neurology*. 1960, *83*, pp. 24-36.

Walton J.N. — Muscular dystrophy and its relation to the other myopathies. In Neuromuscular Disorders, *op. cit.*

Zacks S.I., Bauer W.C., Blumberg J.M. — Abnormalities in the fine structure of the neuromuscular junction in patient with myasthenia gravis. *Nature London*, 190, 280-I, 15 april 1961.

IMPRIMERIE CLÉDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE